

PCT/JP02/08809

日 本 国 特 許

JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 20 SEP 2002 30.08.02  
庁  
WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日  
Date of Application:

2001年 8月31日

出 願 番 号  
Application Number:

特願2001-263718

[ST.10/C]:

[JP2001-263718]

出 願 人  
Applicant(s):

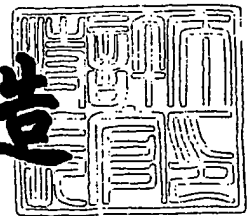
味の素株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2002年 1月11日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3114720

【書類名】 特許願

【整理番号】 Y110743

【提出日】 平成13年 8月31日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 山元 崇

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 丹羽 誠司

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 大谷 佳代

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 大野 誠治

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 小金井 肇

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 岩山 聡

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 高原 章

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 小野 幸胤

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 武田 智子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 藤田 真一

【特許出願人】

【識別番号】 000000066

【氏名又は名称】 味の素株式会社

【代理人】

【識別番号】 100059959

【弁理士】

【氏名又は名称】 中村 稔

【選任した代理人】

【識別番号】 100067013

【弁理士】

【氏名又は名称】 大塚 文昭

【選任した代理人】

【識別番号】 100082005

【弁理士】

【氏名又は名称】 熊倉 禎男

【選任した代理人】

【識別番号】 100065189

【弁理士】

【氏名又は名称】 矢戸 嘉一

【選任した代理人】

【識別番号】 100096194

【弁理士】

【氏名又は名称】 竹内 英人

【選任した代理人】

【識別番号】 100074228

【弁理士】

【氏名又は名称】 今城 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100084009

【弁理士】

【氏名又は名称】 小川 信夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100082821

【弁理士】

【氏名又は名称】 村社 厚夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100086771

【弁理士】

【氏名又は名称】 西島 孝喜

【選任した代理人】

【識別番号】 100084663

【弁理士】



【氏名又は名称】 箱田 篤

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008604

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

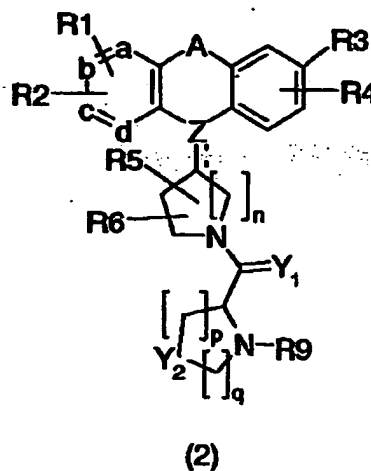
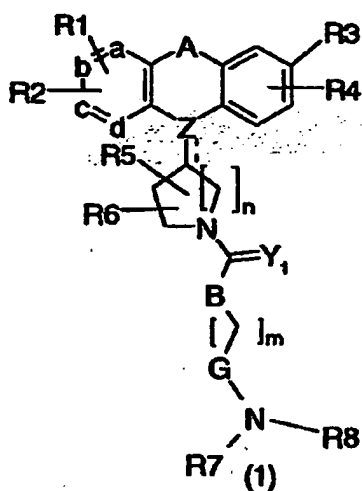
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規ジアリールアルケン誘導体及び新規ジアリールアルキル誘導体

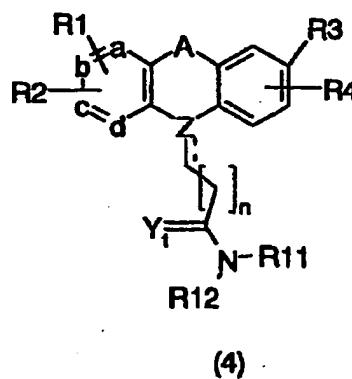
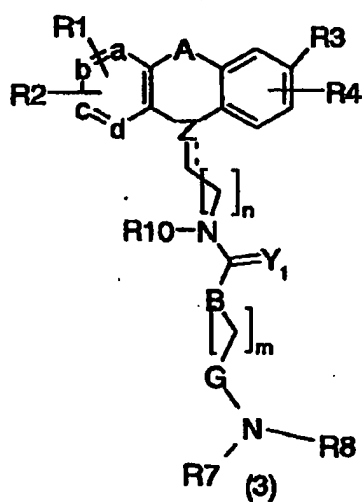
【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式（1）、（2）、（3）又は（4）で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【化1】



【化2】



（式中、Aは  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$

$-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{CH}_2-$  (ここで $\text{R}^{17}$ はH、低級アルキルおよびアリアルを表す。) 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{CO})-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{18}\text{R}^{19})-$  (ここで $\text{R}^{18}$ 及び $\text{R}^{19}$ はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリアルおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$  (ここで $\text{R}^{15}$ は低級アルキル又はアリアルを表す。) から選択される) を表し;

a、b、cおよびdはそれぞれ独立して $\text{CR}^1$ あるいは $\text{CR}^2$ から選択され;

または、a、b、cおよびdのうちの1つはNであり;

各 $\text{R}^1$ 及び各 $\text{R}^2$ は独立して、H、ハロ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{14}$  (ここで $\text{R}^{14}$ はH、低級アルキル、アリアル、アリアル低級アルキル基を表す)、 $-\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{15}$  (ここで $\text{R}^{15}$ は低級アルキル又はアリアルをあらわす。 $t$ は1または2である)、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ または $-\text{SR}^{15}\text{N}(\text{R}^{16})_2$  (ここで各 $\text{R}^{16}$ は独立してHおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ から選択される) から選択され;

$\text{R}^3$ はHを表し;

$\text{R}^4$ はH、ハロ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{14}$  (ここで $\text{R}^{14}$ はH、低級アルキル、アリアル、アリアル低級アルキル基を表し)、 $-\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{15}$  (ここで $t$ は1または2である)、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ または $-\text{SR}^{15}\text{N}(\text{R}^{16})_2$  (ここで各 $\text{R}^{16}$ は独立してHおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ から選択される) から選択され;

ZはC、CHまたはNから選択され (ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる) ;

nは0~3を表し、

$\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ は独立してH、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、低級アルキル、アリアルを表し; または $\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ は一緒になって $=\text{O}$ または $=\text{S}$ を表し;

$\text{Y}^1$ はOまたはSであり;

Bは $\text{NR}^{17}$ 、 $\text{CHR}^{21}$ 、 $\text{CH}_2\text{CHR}^{21}$ を表し (ここで $\text{R}^{21}$ はH、低級アルキル、アリアル、ヒドロキシ低級アルキル、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す) ;

Gは-(CO)-、-(SO)-、-(SO<sub>2</sub>)-、または共有結合を表し；

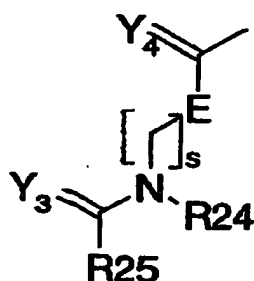
mは0から6を表し；

Y<sup>2</sup>はCまたはSであり；

p及びqはそれぞれ独立に1、2または3から選択され；

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sup>18</sup>（ここでR<sup>18</sup>はH、低級アルキル、アリールを表す）、-(CS)R<sup>18</sup>、-(CO)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>、-(CS)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>（ここでR<sup>19</sup>はH、低級アルキル、アリールであり；またはR<sup>18</sup>と一緒にハロ、-CF<sub>3</sub>、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す）、-(CO)OR<sup>20</sup>（ここでR<sup>20</sup>は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す）、-(CS)OR<sup>20</sup>または下記一般式（5）で表される基であり；

【化3】



(5)

（式中Y<sup>4</sup>及びY<sup>3</sup>はそれぞれ0又はSを表し；sは0から6を表し；

EはNR<sup>22</sup>、CHR<sup>23</sup>を表し（ここでR<sup>22</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し；R<sup>23</sup>はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、-CH<sub>2</sub>SH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>(CO)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CO)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH<sub>2</sub>)=NH、ペンジル、4-ヒドロキシペンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す)；

R<sup>24</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R<sup>25</sup>はH、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sup>18</sup>、-(CS)R<sup>18</sup>、-(CO)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>、-(CS)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>または-(CS)OR<sup>20</sup>を表す；

R<sup>9</sup>はH、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sup>18</sup>、-(CS)R<sup>18</sup>、-(CO)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>、-(CS)

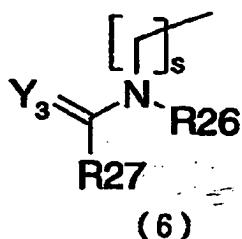
$\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CO})\text{OR}^{20}$ または $-(\text{CS})\text{OR}^{20}$ を表し；

$\text{R}^{10}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$\text{R}^{11}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$\text{R}^{12}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-(\text{CO})\text{R}^{18}$ 、 $-(\text{CS})\text{R}^{18}$ 、 $-(\text{CO})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CS})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CO})\text{OR}^{20}$ 、 $-(\text{CS})\text{OR}^{20}$ 又は下記一般式(6)で表されるような置換基を表し；

【化4】



(式中sは1から6を表し；

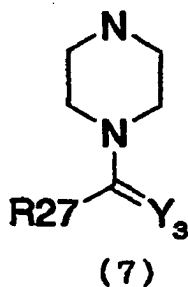
$\text{Y}^3$ はOまたはSを表し；

$\text{R}^{26}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$\text{R}^{27}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-(\text{CO})\text{R}^{18}$ 、 $-(\text{CS})\text{R}^{18}$ 、 $-(\text{CO})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CS})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CO})\text{OR}^{20}$ または $-(\text{CS})\text{OR}^{20}$ を表す)

または $\text{R}^{11}$ 及び $\text{R}^{12}$ はN原子と一緒に下記一般式(7)で表されるような置換基を表す。)

【化5】



【請求項2】 一般式(1)、(2)、(3)及び(4)中、Aは  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれCHを表し；

$R^3$ 及び $R^4$ はそれぞれHを表し；

ZはC、CHまたはNから選択され（ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる）；

$R^5$ 及び $R^6$ はそれぞれHを表し；

または $R^5$ 及び $R^6$ は一緒になって=Oを表し；

nは1または2を表し、

$Y^1$ は0を表し；

Bは $NR^{17}$ 、 $CHR^{21}$ 、 $CH_2CHR^{21}$ を表し（ここで $R^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-CH_2OH$ を表す）；

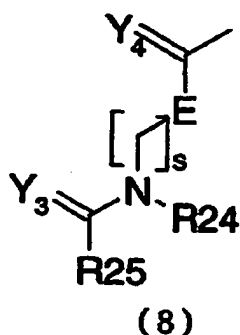
Gは-(CO)-または共有結合を表し；

mは0から6を表し；

p及びqはそれぞれ1を表し；

$R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18}$ （ここで $R^{18}$ はH、低級アルキル、アリールを表す）、 $-(CO)NR^{18}R^{19}$ （ここで $R^{19}$ はH、低級アルキル、アリールであり；または $R^{18}$ と一緒にハロ、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す）、 $-(CO)OR^{20}$ （ここで $R^{20}$ は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す）または下記一般式（8）で表される基であり；

【化6】



（式中 $Y^4$ 及び $Y^3$ はそれぞれ0を表し；sは1または2を表し；

Eは $CHR^{23}$ を表し（ここで $R^{23}$ はHを表す）；

$R^{24}$ はHを表し；

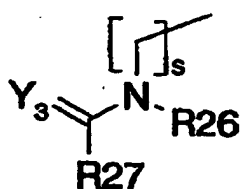
$R^{25}$ は $-(CO)OR^{20}$ を表し； $R^9$ は $-(CO)OR^{20}$ を表し；

$R^{10}$ はHを表し；

$R^{11}$ はHを表し；

$R^{12}$ は下記一般式（9）で表されるような置換基を表し；

【化7】



（9）

（式中sは2または3を表し；

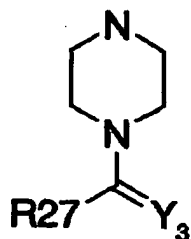
$Y_3$ はOを表し；

$R^{26}$ はHを表し；

$R^{27}$ は $-(CO)OR^{20}$ を表す）

または $R^{11}$ 及び $R^{12}$ はN原子と一緒に下記一般式（10）で表されるような置換基を表す請求項1記載のジアリアルアルケン誘導体、ジアリアルアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【化8】



（10）

【請求項3】 一般式（1）中、Aは $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれCHを表し；

$R^1$ 及び $R^2$ はそれぞれHを表し；

$R^3$ 及び $R^4$ はそれぞれHを表し；

ZはCかつ点線で表される結合は二重結合を表し；

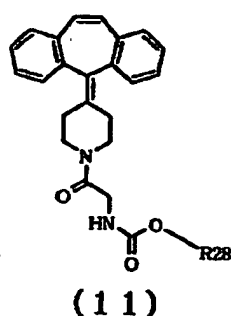
nは2を表し；

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれHを表し；

Y<sup>1</sup>は0を表す請求項2記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【請求項4】 下記一般式(11)で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

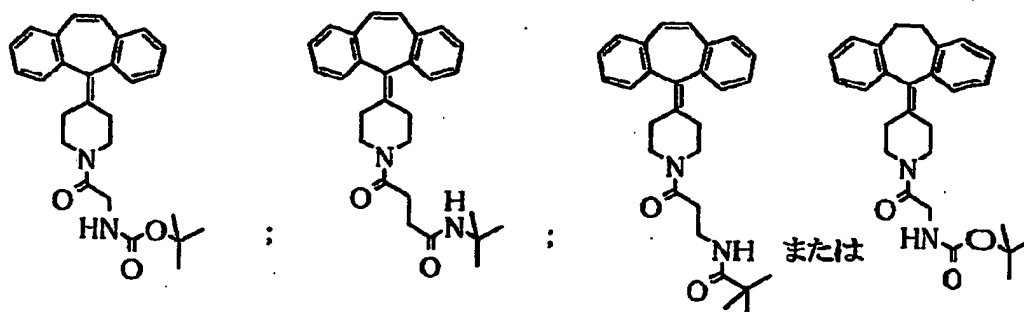
【化9】



(式中、R<sup>28</sup>は炭素数1から12のアルキル基または炭素数1から12の環状アルキル基または環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す。)

【請求項5】 下記式で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【化10】

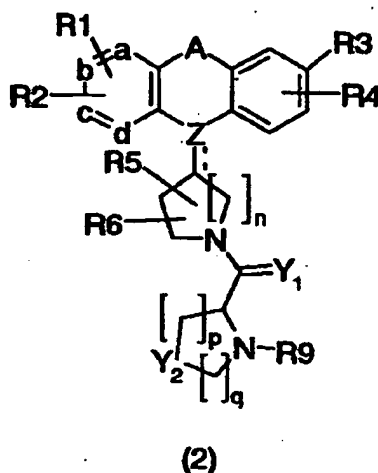
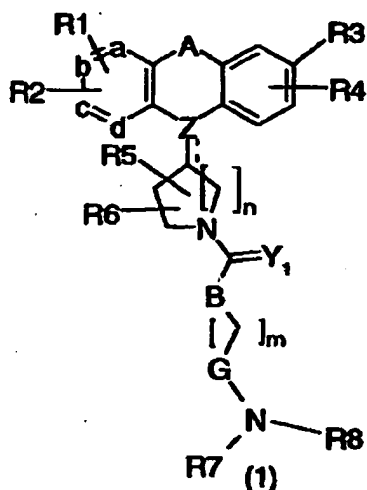


【請求項6】 下記一般式(1)、(2)、(3)又は(4)で表されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらを医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、

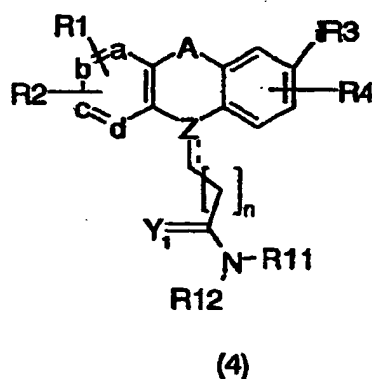
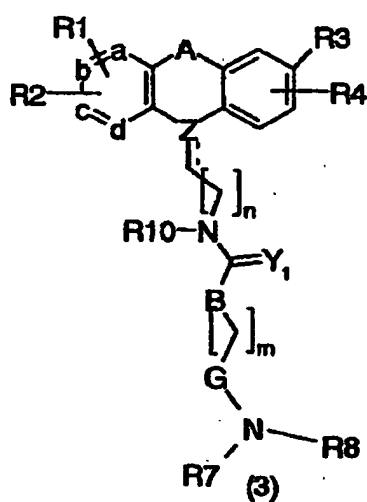


アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

## 【化11】



## 【化12】



(式中、Aは  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{CH}_2-$  (ここで $\text{R}^{17}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表す)、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{CO})-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{18}\text{R}^{19})-$  (ここで $\text{R}^{18}$ 及び $\text{R}^{19}$ はそれぞれ独

立にH、低級アルキル、アリールおよび $-C(O)OR^{15}$ （ここで $R^{15}$ は低級アルキル又はアリールをあらわす。）から選択される）を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれ独立して $CR^1$ あるいは $CR^2$ から選択され；

または、a、b、cおよびdのうちの1つはNであり；

各 $R^1$ 及び各 $R^2$ は独立して、H、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-OR^{14}$ （ここで $R^{14}$ はH、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル基を表す）、 $-COR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)_tR^{15}$ （ここで $R^{15}$ は低級アルキル又はアリールをあらわす。tは1または2である）、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-OCO_2R^{14}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{14}COOR^{15}$ 、 $-SR^{15}C(O)OR^{15}$ または $-SR^{15}N(R^{16})_2$ （ここで各 $R^{16}$ は独立してHおよび $-C(O)OR^{15}$ から選択される）から選択され；

$R^3$ 及び $R^4$ は独立してH、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-OR^{14}$ （ここで $R^{14}$ はH、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル基を表し）、 $-COR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)_tR^{15}$ （ここでtは1または2である）、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-OCO_2R^{14}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{14}COOR^{15}$ 、 $-SR^{15}C(O)OR^{15}$ または $-SR^{15}N(R^{16})_2$ （ここで各 $R^{16}$ は独立してHおよび $-C(O)OR^{15}$ から選択される）から選択され；

ZはC、CHまたはNから選択され（ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる）；

nは0～3を表し、

$R^5$ 及び $R^6$ は独立してH、ハロ、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを表し；

または $R^5$ 及び $R^6$ は一緒になって=Oまたは=Sを表し；

$Y^1$ はOまたはSであり；

Bは $NR^{17}$ 、 $CHR^{21}$ 、 $CH_2CHR^{21}$ を表し（ここで $R^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

Gは $-(CO)-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、または共有結合を表し；

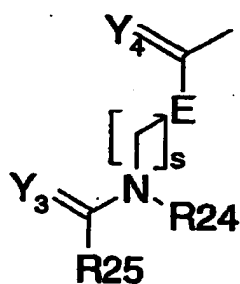
mは0から6を表し；

$Y^2$ はCまたはSであり；

p及びqはそれぞれ独立に1、2または3から選択され；

$R^7$  及び  $R^8$  はそれぞれ独立に H、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18}$  (ここで  $R^{18}$  は H、低級アルキル、アリールを表す)、 $-(CS)R^{18}$ 、 $-(CO)NR^{18}R^{19}$ 、 $-(CS)NR^{18}R^{19}$  (ここで  $R^{19}$  は H、低級アルキル、アリールであり；または  $R^{18}$  と一緒になってハロ、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す)、 $-(CO)OR^{20}$  (ここで  $R^{20}$  は炭素数 1 から 12 のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基、アリール低級アルキル基を表す)、 $-(CS)OR^{20}$  または下記一般式 (5) で表される基であり；

【化 13】



(5)

(式中  $Y^4$  及び  $Y^3$  はそれぞれ 0 又は S を表し；s は 0 から 6 を表し；

E は  $NR^{22}$ 、 $CHR^{23}$  を表し (ここで  $R^{22}$  は H、低級アルキルおよびアリールを表し； $R^{23}$  は H、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す)；

$R^{24}$  は H、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{25}$  は H、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18}$ 、 $-(CS)R^{18}$ 、 $-(CO)NR^{18}R^{19}$ 、 $-(CS)NR^{18}R^{19}$ 、 $-(CO)OR^{20}$  または  $-(CS)OR^{20}$  を表す  $R^9$  は H、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18}$ 、 $-(CS)R^{18}$ 、 $-(CO)NR^{18}R^{19}$ 、 $-(CS)NR^{18}R^{19}$ 、 $-(CO)OR^{20}$  または  $-(CS)OR^{20}$  を表し；

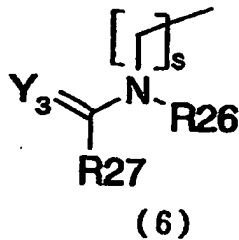
$R^{10}$  は H、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{11}$  は H、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{12}$  は H、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18}$ 、 $-(CS)R^{18}$ 、 $-(CO)NR^{18}R^{19}$ 、 $-(CS)$

)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>、-(CS)OR<sup>20</sup>又は下記一般式(6)で表されるような置換基を表し；

【化14】



(式中sは1から6を表し；

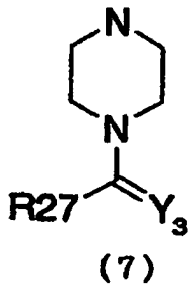
Y<sup>3</sup>はOまたはSを表し；

R<sup>26</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R<sup>27</sup>はH、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sup>18</sup>、-(CS)R<sup>18</sup>、-(CO)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>、-(CS)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>または-(CS)OR<sup>20</sup>を表す)

またはR<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>はN原子と一緒に下記一般式(7)で表されるような置換基を表す。)

【化15】



【請求項7】 請求項1～5のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらを医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

【請求項8】 請求項6記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

【請求項9】 請求項1～5のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

【請求項10】 請求項1～5のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規なジアリールアルケン誘導体及び医薬品としてのジアリールアルケン誘導体の使用に関するものである。また、本発明は新規なジアリールアルキル誘導体及び医薬品としてのジアリールアルキル誘導体の使用に関するものである。脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患（progress neurodegenerative disease）、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛み、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状などの病態時にN型カルシウムチャンネルの活性化の関与が示されており、本発明の化合物はそのN型カルシウムチャンネル活性化に対する阻害作用を示し、これにより上記疾患の治療薬として有用な化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】

カルシウムチャンネルは現在L、N、P、Q、R、T型サブタイプに分類され、各サブタイプは臓器特異的に分布している。特にN型カルシウムチャンネルは

、中枢神経、末梢神経及び副腎髄質細胞に広く分布しており、神経細胞死、血中カテコラミン動態制御、知覚などの感覚制御に関与していることが知られている。

N型カルシウムチャンネルを選択的に阻害するペプチド、オメガコノトキシンGVIAおよびそのオメガコノトキシンMVIIA は脳スライス標本からの興奮性神経伝達物質の放出を抑制し、動物実験においても脳血管障害時の神経細胞壊死の進展を防止することが確認されており、臨床的にN型カルシウムチャンネル阻害作用を持つ化合物は脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALS などの進行性脳変性疾患（progress neuro-degenerative disease）、頭部損傷による神経障害の治療に有効であると考えられている。また、オメガコノトキシンMVIIA はホルマリン惹起疼痛、ホットプレート疼痛、末梢神経ニューロパチーによる疼痛等を動物実験で抑制することが確認されていることから（J. Pharmacol. Exp. Ther. 269 (3) 1117-1123, 1994.; J. Pharmacol. Exp. Ther. 274 (2) 666-672, 1995.）、臨床的に脊髄損傷、糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、神経因性疼痛（例えば帯状疱疹後疼痛、糖尿病性ニューロパチー、局所性複雑疼痛症候群：complex regional pain syndrome、腕神経叢引き抜き損傷、三叉神経痛、脊髄損傷後疼痛、拘束性ニューロパチー、中枢痛、手術後の痛み等が挙げられる。）、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛みにも有効であると考えられている。さらに、オメガコノトキシンGVIAは培養交感神経説細胞からのカテコラミン放出、支配神経の電気刺激による摘出血管の収縮反応し、イヌ副腎髄質からのカテコラミン分泌亢進等を抑制することから、N型カルシウムチャンネル阻害作用を持つ化合物は臨床的に気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患に有効と考えられている（Neuropharmacol. 32, 1141, 1993.）。

#### 【0003】

これまでN型カルシウムチャンネルに選択的に作用する幾つかのペプチド性および非ペプチド性の化合物が開示されているが（例えばWO 9313128、WO 9849144、WO 9901438、WO 9932446）、いずれも実際の薬剤としての使用には至っていない。

い。また、これまでのN型カルシウムチャンネルに作用する化合物はN型以外のカルシウムチャンネルにも作用を示すものがあり(Br. J. Pharmacol. 122 (1) 37-42, 1997.)、例えば降圧作用に非常に関連のあるL型カルシウムチャンネルに対しても拮抗作用を示す化合物はN型カルシウムチャンネル拮抗剤の適応症(脳卒中、神経痛、末期癌や脊髄損傷時の痛み止めなど)には禁忌であった。そのため、N型カルシウムチャンネルに選択的で且つ高活性な拮抗剤が強く望まれていた。さらに最近では患者に対するQOL (Quality of life)の向上が求められており、経口投与可能な薬剤が必要と考えられている。特に、末期癌患者や脊髄損傷患者の鎮痛薬としての適用を考えた時、患者の薬を飲む回数や投与量を減らせるのであれば、さらなるQOLの向上につながる事が考えられる。

しかし、今まで公知になっているN型カルシウムチャンネル拮抗剤は、ペプチドであるが為に消化管で吸収されなかったり、化学的に不安定であるが為に消化管で分解されてしまったりと、この問題を解決するには不十分であった。

一方、種々のジアリールアルケン誘導体やジアリールアルキル誘導体がこれまで報告されている(WO 8803138, WO 9510516, WO 9630363, WO 95631478, US 59 94364, 特開平8-291142)。しかしながら、ここで報告された化合物並びにこれに類似するジアリールアルケン誘導体およびジアリールアルキル誘導体が、選択的N型カルシウムチャンネル阻害作用を有すると記載された文献はなかった。

また、本発明の化合物と類似の構造を持つピペリジン誘導体が特開平8-3135号公報に報告されているが、これらはセロトニンリセプター2を強力に阻害する抗血小板薬であり、そのセロトニン拮抗作用から、虚血性疾患や偏頭痛などの治療に有用であり、またその抗血小板作用から各種虚血性疾患や慢性動脈閉塞症に基づく疼痛などの治療に有効であると記載されているが、本発明で報告された神経細胞に直接作用して上記疾患に対して効果を発揮するN型カルシウムチャンネル拮抗剤とは作用メカニズムが本質的に異なるものである。

また、本発明で報告された化合物と類似の構造を持ち、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、じん麻疹などの疾患に有効なピペリジン誘導体(特開平8-291142)が報告されているが、これらは抗ヒスタミン、抗ロイコトリエン剤であり、本発明で報告された神経細胞に直接作用して上記疾患に対して効果を発

揮するN型カルシウムチャンネル拮抗剤とは作用メカニズムが本質的に異なるものである。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、N型カルシウムチャンネルに選択的に拮抗作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、N型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】

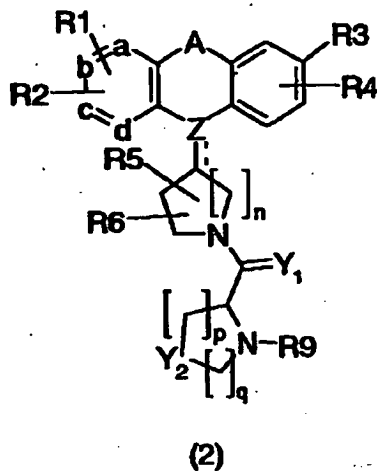
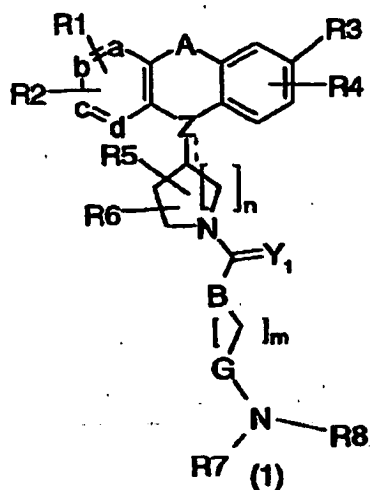
本発明者らは、上記の課題を解決するために、新規のジアリールアルケン誘導体やジアリールアルキル誘導体化合物を種々合成し、そのN型カルシウムチャンネル阻害活性（蛍光色素法で測定）とL型カルシウムチャンネル阻害活性（ラット摘出胸部大動脈標本のKCl拘縮に対する弛緩反応）を調べた結果、ある特定のジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体が優れた選択的N型カルシウムチャンネル拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。本発明に係わる化合物は、経口吸収性を有し、薬効の持続性があり、上記疾患の治療剤に有用である。

すなわち、本発明は、下記一般式（1）、（2）、（3）又は（4）で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びこれらの医薬的に許容しうる塩、並びにそれらを有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供する。

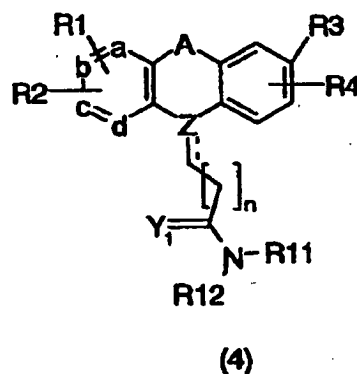
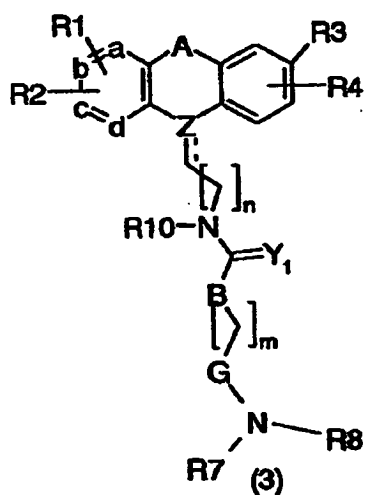


【0006】

【化16】



【化17】



(式中、Aは  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}-\text{H}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{CH}_2-$  (ここで $\text{R}^{17}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表す。)、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{CO})-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{18}\text{R}^{19})-$  (ここで $\text{R}^{18}$ 及び $\text{R}^{19}$ はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリールおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$  (ここで $\text{R}^{15}$ は低級アルキル又はアリールを表す。) から選択される) を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれ独立して $\text{CR}^1$ あるいは $\text{CR}^2$ から選択され；

または、a、b、cおよびdのうちの1つはNであり；

各 $R^1$ 及び各 $R^2$ は独立して、H、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-OR^{14}$ （ここで $R^{14}$ はH、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル基を表す）、 $-COR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)_tR^{15}$ （ここで $R^{15}$ は低級アルキル又はアリールをあらわす。tは1または2である）、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-OCO_2R^{14}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{14}COOR^{15}$ 、 $-SR^{15}C(O)OR^{15}$ または $-SR^{15}N(R^{16})_2$ （ここで各 $R^{16}$ は独立してHおよび $-C(O)OR^{15}$ から選択される）から選択され；

$R^3$ はHを表し；

$R^4$ はH、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-OR^{14}$ （ここで $R^{14}$ はH、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル基を表し）、 $-COR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)_tR^{15}$ （ここでtは1または2である）、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-OCO_2R^{14}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{14}COOR^{15}$ 、 $-SR^{15}C(O)OR^{15}$ または $-SR^{15}N(R^{16})_2$ （ここで各 $R^{16}$ は独立してHおよび $-C(O)OR^{15}$ から選択される）から選択され；

ZはC、CHまたはNから選択され（ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる）；

nは0～3を表し、

$R^5$ 及び $R^6$ は独立してH、ハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを表し；

または $R^5$ 及び $R^6$ は一緒になって=Oまたは=Sを表し；

$Y^1$ はOまたはSであり；

Bは $NR^{17}$ 、 $CHR^{21}$ 、 $CH_2CHR^{21}$ を表し（ここで $R^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

Gは $-(CO)-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、または共有結合を表し；

mは0から6を表し；

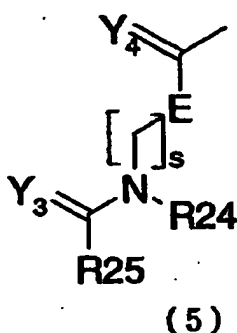
$Y^2$ はCまたはSであり；

p及びqはそれぞれ独立に1、2または3から選択され；

$R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18}$ （ここで $R^{18}$ はH、低級アルキル、アリールを表す）、 $-(CS)R^{18}$ 、 $-(CO)NR^{18}R^{19}$ 、 $-(CS)NR^{18}R^{19}$

<sup>9</sup> (ここで $R^{19}$ はH、低級アルキル、アリールであり；または $R^{18}$ と一緒にハロ、 $-\text{CF}_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す)、 $-(\text{CO})\text{OR}^{20}$  (ここで $R^{20}$ は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す)、 $-(\text{CS})\text{OR}^{20}$ または下記一般式(5)で表される基であり；

【化18】



(式中 $Y^4$ 及び $Y^3$ はそれぞれ0又はSを表し；sは0から6を表し；

Eは $\text{NR}^{22}$ 、 $\text{CHR}^{23}$ を表し (ここで $R^{22}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し； $R^{23}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す)；

$R^{24}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{25}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-(\text{CO})R^{18}$ 、 $-(\text{CS})R^{18}$ 、 $-(\text{CO})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CS})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CO})\text{OR}^{20}$ または $-(\text{CS})\text{OR}^{20}$ を表す；

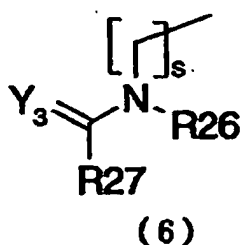
$R^9$ はH、低級アルキル、アリール、 $-(\text{CO})R^{18}$ 、 $-(\text{CS})R^{18}$ 、 $-(\text{CO})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CS})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CO})\text{OR}^{20}$ または $-(\text{CS})\text{OR}^{20}$ を表し；

$R^{10}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{11}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{12}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-(\text{CO})R^{18}$ 、 $-(\text{CS})R^{18}$ 、 $-(\text{CO})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CS})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CO})\text{OR}^{20}$ 、 $-(\text{CS})\text{OR}^{20}$ 又は下記一般式(6)で表されるような置換基を表し；

【化 19】



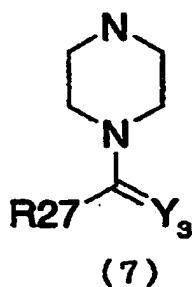
(式中sは1から6を表し；

 $Y^3$ はOまたはSを表し； $R^{26}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{27}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18}$ 、 $-(CS)R^{18}$ 、 $-(CO)NR^{18}R^{19}$ 、 $-(CS)NR^{18}R^{19}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$ を表す)

または $R^{11}$ 及び $R^{12}$ はN原子と一緒に下記一般式(7)で表されるような置換基を表す。)

【化 20】



本発明は、又、上記ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体(但し、式(1)、(2)、(3)及び(4)中、 $R^3$ は、 $R^4$ で定義されるのと同じ基を表し、 $R^{20}$ は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基、アリール低級アルキル基を表す)、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤を提供する。

【0007】

## 【発明の実施の形態】

本発明に於ける「低級」という語は、炭素数が1～6の基を示している。アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アルキルチオ基、アルカノイル基の成分としてのアルキル基は直鎖若しくは分岐鎖状であることができる。メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基がそのようなアルキル基の例である。これらのうち、炭素数が1～4の基が好ましい。アリール低級アルキル基は例えばベンジル基等が挙げられる。ヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄等が挙げられる。ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示している。本明細書において、アリール基は、置換及び無置換のアリール基を意味し、好ましくはフェニル及び置換されたフェニル基でありハロゲン、アルキル及びアルコキシが特に置換基として考えられる。シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。鎖中にヘテロ原子を含んでも良いシクロアルキル基の例としては、テトラヒドロピラニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基等が挙げられる。

上記一般式(1)、(2)、(3)、(4)においてAで表される基は  $-\text{CH}=\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$  が好ましく、特に  $-\text{CH}=\text{CH}-$  が好ましい。

a、b、cおよびdはそれぞれ独立してCHが好ましい。

$\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ は水素原子が好ましい。

Zで表される基は好ましくはC、CHまたはNから選択され(ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる)、特に好ましくはCである。

nは好ましくは1または2を表し、特に好ましくは2である。

$\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ は水素原子が好ましく、または $\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ は一緒になって=Oが好ましい。

$\text{Y}^1$ は好ましくは酸素原子を表す。

Bで表される基である $\text{NR}^{17}$ の $\text{R}^{17}$ としては水素原子が好ましく、 $\text{CHR}^{21}$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHR}^{21}$ の $\text{R}^{21}$ としては水素原子、ヒドロキシメチル基が好ましい。

またGで表される基は-(CO)-または共有結合が好ましい。

mは0~6を表し、0から3が好ましい。

p及びqは好ましくはそれぞれ独立に1を表し、 $Y^2$ は炭素原子及び硫黄原子のいずれもが好ましい。

$R^7$ 及び $R^8$ として水素原子、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18}$  (ここで $R^{18}$ はH、低級アルキル、アリールを表す)、 $-(CO)NR^{18}R^{19}$ 、(ここで $R^{19}$ はH、アルキル、アリールであり；または $R^{18}$ と一緒にハロ、 $-CF_3$ 、アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す)、 $-(CO)OR^{20}$  (ここで $R^{20}$ はアルキル、アリールを表す) が好ましく、 $R^{18}$ の低級アルキル基としてはメチル基、エチル基、イソプロピル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基が好ましい。

または $R^7$ 及び $R^8$ として上記一般式(5)で表される基が好ましい。式中sは1または2を表し、Eは好ましくは $CHR^{23}$ を表す( $Y^4$ は好ましくは0を表し；ここで $R^{23}$ は好ましくはHを表す) また $R^{24}$ は好ましくはHを表し $R^{25}$ は好ましくは $-(CO)OR^{20}$ を表す。

$R^9$ として $-(CO)OR^{20}$ が好ましい。

$R^{10}$ は好ましくはHを表し；

$R^{11}$ は好ましくはHを表し；

$R^{12}$ は好ましくは上記一般式(6)で表されるような置換基を表し；

$R^{24}$ は好ましくはHを表し；

$R^{25}$ は好ましくは $-(CO)OR^{20}$ を表す

(式中sは好ましくは2または3を表し；

$Y^3$ は好ましくは0を表し；

$R^{26}$ は好ましくはHを表し；

$R^{27}$ は好ましくは $-(CO)OR^{20}$ を表す)

または $R^{11}$ 及び $R^{12}$ はN原子と一緒に上記一般式(7)で表されるような置換基を表すのが好ましい。

本発明では、これらのうちのうち、Aは  $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれCHを表し；

$R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ H を表し；

$R^3$  及び  $R^4$  はそれぞれ H を表し；

Z は C かつ点線で表される結合は二重結合を表し；

n は 2 を表し；

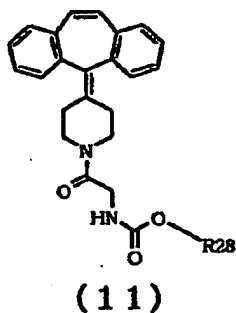
$R^5$  及び  $R^6$  はそれぞれ H を表し；

$Y^1$  は O を表すのが好ましい。

本発明では、一般式 (1) ~ (4) 中、一般式 (1) で表される化合物が好ましく、特に上記好ましい基を有する化合物がさらに好ましい。

本発明では、これらのうち、下記一般式 (11) で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩がさらに好ましい。

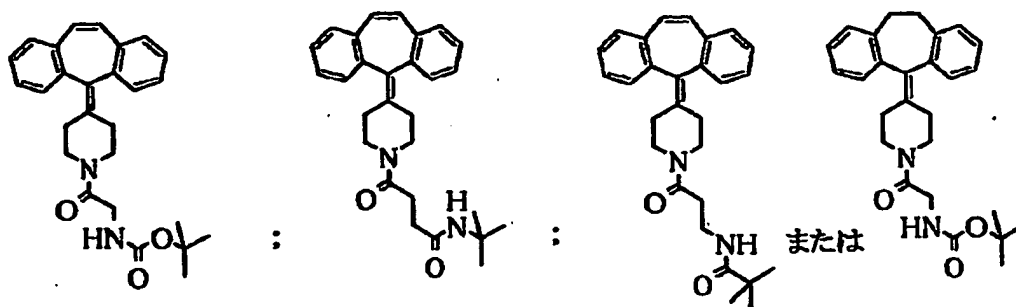
【化 21】



(式中、 $R_{28}$  は炭素数 1 から 12 のアルキル基または炭素数 1 から 12 の環状アルキル基または環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基である。好ましくは分岐アルキル基であり、特に炭素数 3 ~ 8 の分岐アルキル基が好ましい。)

本発明では、又下記式で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩が好ましい。

【化22】



【0008】

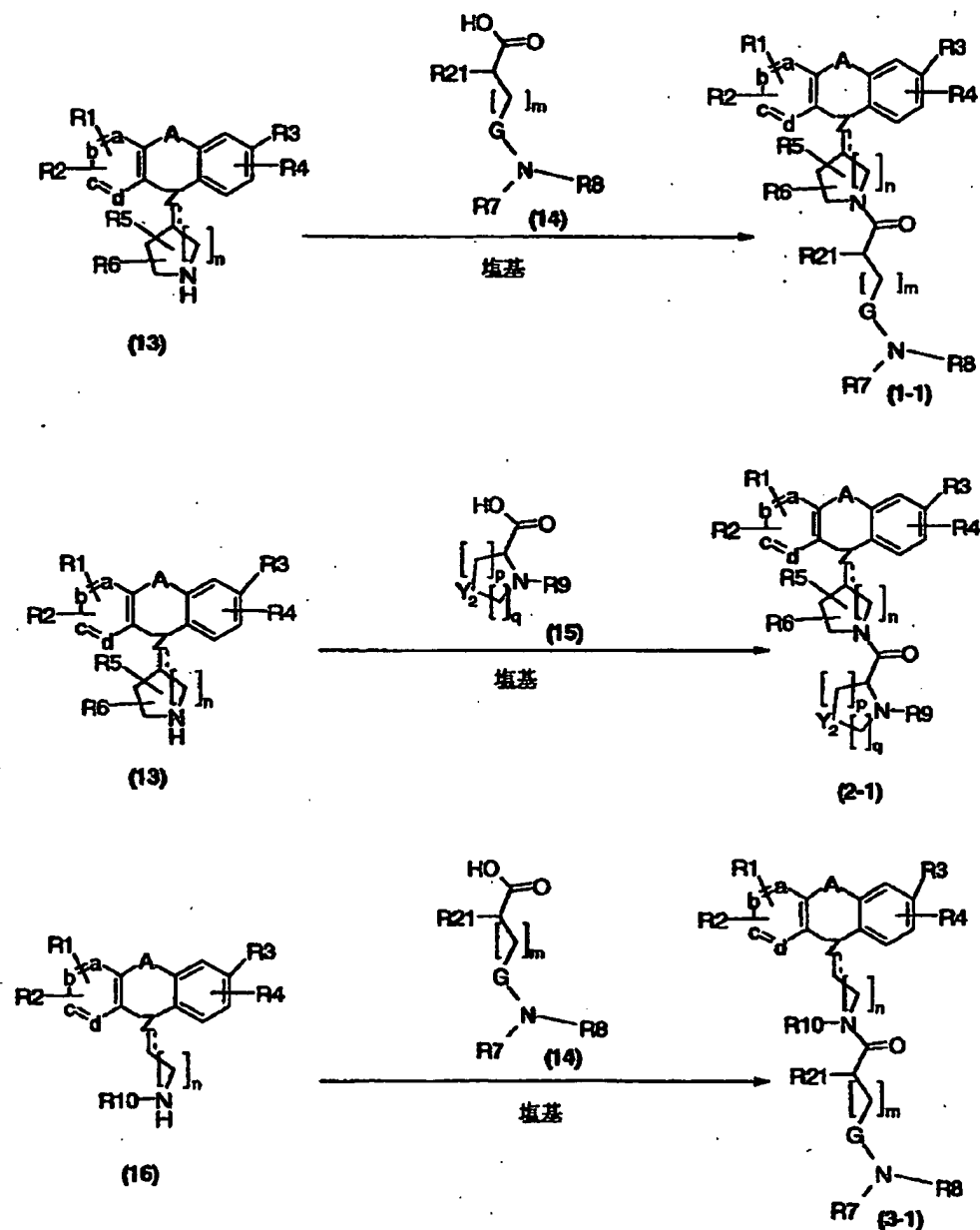
本発明のジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体（１）、（２）、（３）および（４）は次に示した方法を用いることにより製造する事ができる。

例えば、一般式（１）および（２）および（３）において、 $Y_1$ が酸素原子であり、 $B$ が $CHR^{21}$ であり、 $R_5$ と $R_6$ が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体（１－１）および（２－１）および（３－１）は次の様にして製造することができる。



【0009】

【化23】



【0010】

アミン (13) または (16) とカルボン酸 (14) または (15) とを例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて縮合し、目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキ

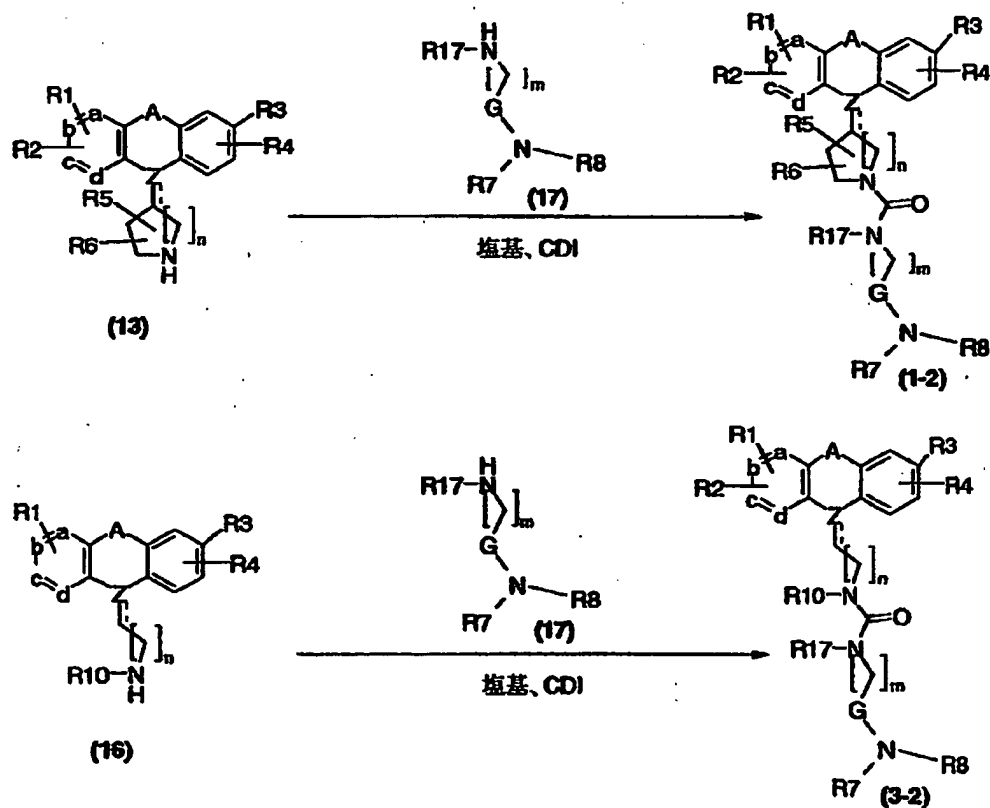
ル誘導体を得ることができる。このとき、3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンソ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)ピロリジンについては[Patent: Fr1522934]にしたがって合成した。

【0011】

また、一般式(1)および(3)において、 $Y_1$ が酸素原子であり、Bが $NR^{17}$ であり、R5とR6が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体(1-2)および(3-2)は例えば次の様にして製造することができる。

【0012】

【化24】



【0013】

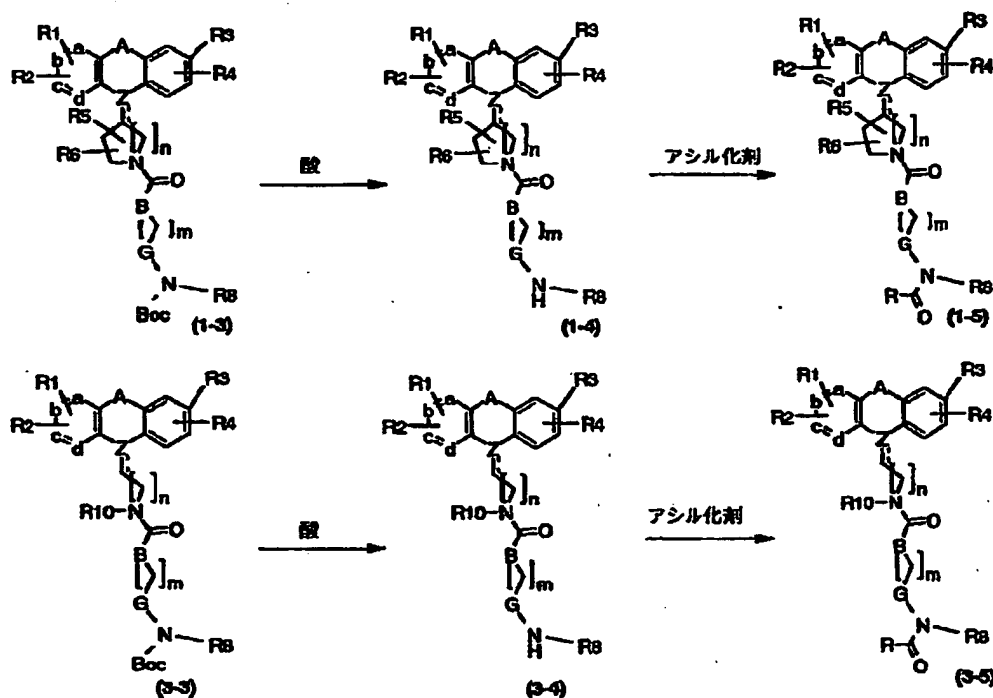
アミン(13)または(16)とアミン(17)とを例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(CDI)と反応させ目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体を

得ることができる。

【0014】

(1-3) および (3-3) において、次のようにtertブトキシカルボニル基 (Boc基) が存在している場合、例えばトリフルオロ酢酸、塩酸などの酸を用いて (1-4) および (3-4) のようなアミンとすることができる。これに例えばトリエチルアミンのような塩基の存在下、例えば酸クロライドまたは酸無水物またはクロロ蟻酸エステルまたはカルバミン酸クロライドなどのアシル化剤を用いてアシル化し、(1-5) および (3-5) のようなジアリーラルアルケン誘導体及びジアリーラルアルキル誘導体を得ることができる。

【化25】



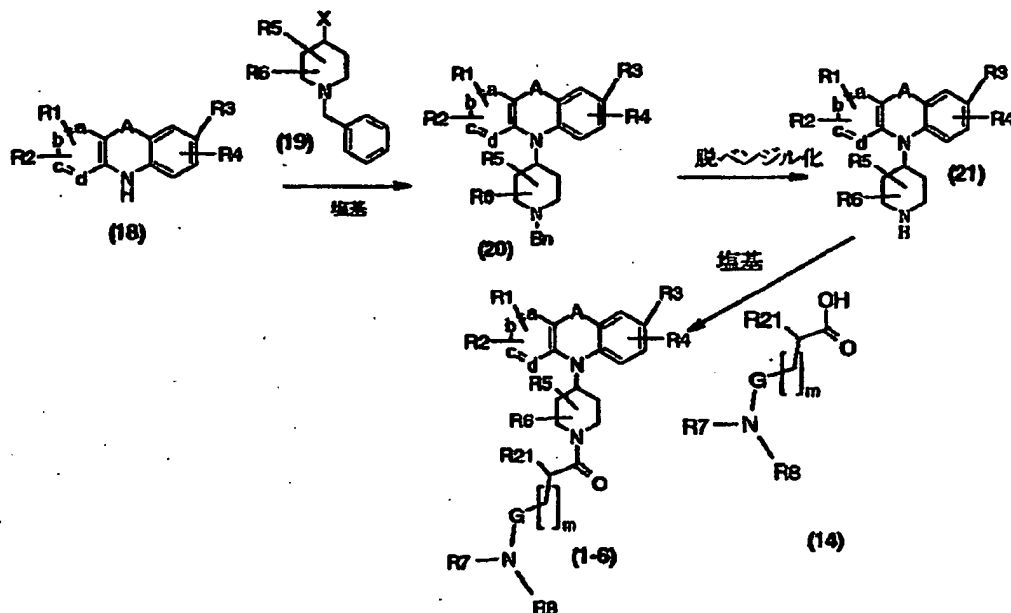
【0015】

また、一般式 (1) において、 $Y_1$  が酸素原子であり、B が  $CHR_{21}$  であり、Z が N であり、n が 2 であり、R5 と R6 が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリーラルアルキル誘導体 (1-6) は例えば次の様にして製造することができる。ただし、X は I, Br, Cl などのハロゲンまたはメタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニル

オキシなどのスルホニルオキシ基を表す。

【0016】

【化26】



【0017】

(18) のようなアニリン誘導体に対し、(19) のようなハロゲン化物またはスルホン酸エステルを例えば水素化ナトリウムまたはリチウムジイソプロピルアミドなどの塩基存在下で反応させると、(20) のような3級アニリン誘導体を得ることができる。この(20)に対し、例えばパラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、ラネーニッケルなどの触媒を用いて脱ベンジル化を行い、(21) のような2級アミンを得ることができる。この2級アミン(21)に対し、例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて(14) のようなカルボン酸と縮合し、目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体を得ることができる。

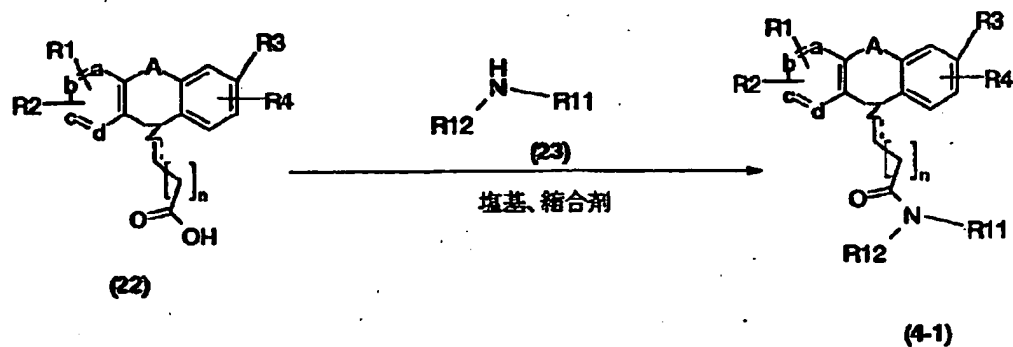
【0018】

また(4)においてY<sub>1</sub>が酸素原子の場合、(22) のようなカルボン酸と(23) のようなアミンとを例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1,3-ジシクロヘ

キシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて縮合し、目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体(4-1)を得ることができる。

【0019】

【化27】

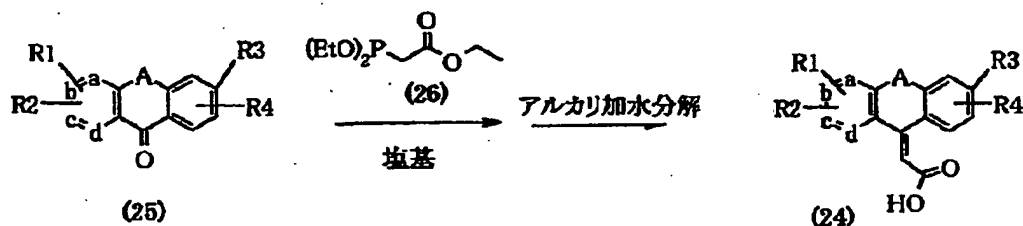


【0020】

(22)のうち、 $Z=C$ 、 $n=0$ の化合物(24)は例えば以下のように合成できる。

【0021】

【化28】



【0022】

例えば、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミドなどの塩基存在下、ケトン(25)をジエチルホスホノ酢酸エチル(26)と縮合させ、目的化合物(24)を得ることができる。

【0023】

本発明の一般式(1)、(2)、(3)および(4)で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであれば良く、例えばアンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マ

グネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、モルホリン、ピペリジン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げることができる。

## 【0024】

一般式(1)、(2)、(3)および(4)で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、またはデボー剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。例えば錠剤は、本発明の有効成分であるジアリールアルケン誘導体およびジアリールアルキル誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたは磷酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスターチまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤と混合することによって得られる。

## 【0025】

一般式(1)、(2)、(3)および(4)で示される化合物またはその塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤は脳梗塞、脳出血(クモ膜下出血を含む)などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患(progress neurodegenerative disease)、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛み、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状の治療薬に利用できる。

## 【0026】

上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通

常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で $1\mu\text{g}\sim 5\text{g}$ 、非経口投与の場合で $0.01\mu\text{g}\sim 1\text{g}$ を用いる。

【0027】

【実施例】

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

【0028】

実施例1

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 3.00g (10.9mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 2.29g (13.2mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 3.14g (16.4mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 122mg (1.00mmol)をジクロロメタン 50mlに溶解した。トリエチルアミン 2.20g (3.04mmol)を加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで3回抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 4:1~2:1)で精製して表題化合物を得た。

収量 4.29g (10.2mmol) 収率 94%

MS (ESI, m/z) 431 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, s), 2.15-2.35 (4H, m), 3.02 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.81-4.01 (3H, m), 5.51 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.38 (8H, m).

【0029】

実施例2

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン二塩酸塩の合成:

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメート 1.40g (3.25 mmol) を 1,4-ジオキサン 20 ml に溶解し、4 規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液 12 ml を加えて一晩攪拌した。4 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和後、溶媒を減圧留去し、飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで 3 回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。酢酸エチル：ヘキサン 1：2 の溶液 10 ml を足し、4 規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液 2 ml を加えた。生じた沈殿を濾別後、酢酸エチル：ヘキサン 1：2 の溶液で洗浄し、風乾した。さらに減圧下乾燥し、表題化合物を得た。

収量 1.15 g (3.06 mmol) 収率 94%

MS (ESI, m/z) 415 (M+H+DMSO-d<sub>6</sub>)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (フリー体): 2.12-2.36 (4H, m), 2.36 (2H, s), 2.76-3.12 (2H, m), 3.13-3.50 (3H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.12-7.38 (8H, m).

[0030]

### 実施例 3

エチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン二塩酸塩 375 mg (1.00 mmol) をジクロロメタン 3 ml に溶解し、トリエチルアミン 303 mg (3.00 mmol) を加えた後にクロロ蟻酸エチルエステル 130 mg (1.20 mmol) をジクロロメタン 3 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。一晩攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール 98：2) で粗精製後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 1：2) で精製して表題化合物を得た。

収量 213 mg (0.528 mmol) 収率 53%



MS (ESI,  $m/z$ ) 403( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (3H, t), 2.12-2.36 (4H, m), 2.97-3.10 (2H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 3.86-4.02 (3H, m), 4.13 (2H, q), 5.65 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

【0031】

#### 実施例4

t-ブチル (1S)-1-([4-(5H-ジベンゾ[a, d]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル)-3-メチルブチルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 100mg (0.366mmol)、N-t-ブトキシカルボニル-(L)-ロイシン 109mg (0.439mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 105mg (0.549mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 5mg (0.04mmol) をジクロロメタン 2ml に溶解し、トリエチルアミン 74mg (0.73mmol) を加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 84:16~75:25)で精製して表題化合物を得た。

収量 29.5mg (0.065mmol) 収率 17%

MS (ESI,  $m/z$ ) 487( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.84-0.99 (6H, m), 1.23-1.31 (2H, m), 1.41 (9H, d), 1.70 (1H, m), 2.10-2.40 (4H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 3.61 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.28 (1H, d), 6.92 (2H, d), 7.14-7.38 (8H, m).

【0032】

#### 実施例5

(1R)-N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキシエチル}-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシアミドの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン二塩酸塩200mg (0.542mmol) をジクロロメタン1.5mlに溶解し、トリエチルアミン137mg (1.36mmol) を加えた後に(S)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸クロライド86.1mg (0.650mmol) をジクロロメタン0.5mlに溶解したものをゆっくりと加えた。1時間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 98:2)で粗精製後、シリカゲルクロマトグラフィー(Chromatorex<sup>TM</sup> NH, Fuji Silysia Chemical LTD., ヘキサン:酢酸エチル 92:8~1:4)で精製して表題化合物を得た。

収量 154mg (0.362mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 427 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.73 (1H, m), 1.04-1.19 (7H, m), 1.36 (1H, m), 2.12-2.36 (4H, m), 2.96-3.12 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.80-4.16 (3H, m), 6.65 (1H, bs), 6.92 (2H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.21-7.40 (6H, m).

【0033】

#### 実施例6

(1R)-N-{2-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシアミドの合成:

(1R)-N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシアミド72.8mg (0.171mmol) にエタノール10ml中パラジウム炭素(10%w/v)72.8mgを加え、水素ガス雰囲気中4.0MPaで一晩攪拌した。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 67.1mg (0.157mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 429(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.75 (1H, dd), 1.05-1.41 (7H, m), 1.37 (1H, dd), 2.30-2.51 (4H, m), 2.35-2.82 (2H, m), 3.09-3.24 (2H, m), 3.31-3.46 (2H, m), 3

.48-3.60 (1H, m), 4.00-4.19 (3H, m), 6.68 (1H, br s), 7.00-7.04 (2H, m), 7.04-7.18 (6H, m).

【0034】

#### 実施例8

N- (2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエチル) -2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエタンアミン二塩酸塩 100 mg (0.271 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 82.3 mg (0.813 mmol) を加えた。ピバリン酸クロライド 39.2 mg (0.325 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。30 分間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 9: 1~3: 1) で精製して表題化合物を得た。

収量 62.9 mg (0.152 mmol) 収率 56%

MS (ESI, m/z) 415 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.21 (9H, s), 2.14-2.35 (4H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 3.40-3.53 (1H, m), 3.88-4.09 (3H, m), 6.83 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.12-7.22 (2H, m), 7.22-7.40 (6H, m).

【0035】

#### 実施例9

N- (t-ブチル) -4- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -4-オキソブタンアミドの合成:

4- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -4-オキソブタン酸 100 mg (0.268 mmol)、t-ブチルアミン 23.5 mg (0.321 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 3 mg (0.03 mmol)、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 77.1 mg (0.402 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解しトリエチルアミン 35.2 mg (0.348 mmol) を加

えて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 2 : 1 ~ 4 : 6）で精製し、表題化合物を得た。

収量 33.3 mg (0.078 mmol) 収率 29%

MS (ESI,  $m/z$ ) 429 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (9H, s), 2.08-2.36 (4H, m), 2.41 (2H, t), 2.50-2.71 (2H, m), 2.24-2.96 (2H, m), 3.58 (1H, m), 3.93 (1H, m), 5.77 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.38 (8H, m).

【0036】

#### 実施例10

N-〔2-〔4-〔5H-ジベンゾ〔a, d〕〔7〕アヌレン-5-イリデン〕-1-ピペリジニル〕-2-オキソエチル〕-2-メチル-1-プロパンアミン塩酸塩の合成:

t-ブチル 2-〔4-〔5H-ジベンゾ〔a, d〕〔7〕アヌレン-5-イリデン〕-1-ピペリジニル〕-2-オキソエチル (イソブチル) カルバメート 128.5 mg (0.264 mmol) を1,4-ジオキサン1 ml に溶解し、4規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液0.5 ml を加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 89 : 11 ~ 65 : 35）で精製した。溶媒を減圧下留去後、ジエチルエーテル2 ml に溶解し、4規定塩酸/酢酸エチル溶液を加えて生じた沈殿を濾取、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥させて表題化合物を得た。

収量 102.6 mg (0.242 mmol) 収率 92%

MS (ESI,  $m/z$ ) 387 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.08 (6H, d), 2.10-2.40 (5H, m), 2.70-3.10 (4H, m), 3.41 (1H, br s), 3.69-4.10 (3H, m), 6.92 (2H, s), 7.10-7.21 (2H, m), 7.23-7.39 (6H, m), 9.03 (1H, br s), 9.68 (1H, br s).

【0037】

#### 実施例11

N- {3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -3-オキソプロピル} -2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

#### 工程1

N- (2, 2-ジメチルプロパノイル) - $\beta$ -アラニンの合成:

3-アミノプロピオン酸メチル塩酸塩 558 mg (4.03 mmol) を1規定水酸化ナトリウム水溶液 20 ml に溶解させ、すぐにピバリン酸クロライド 362 mg (3.00 mmol) を加えて4時間攪拌した。2規定塩酸水溶液 15 ml を加え、酢酸エチルで3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 173 mg (0.929 mmol) 収率 23%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.18 (9H, s), 2.60 (2H, t), 3.51 (2H, q), 6.34 (1H, br s).

【0038】

#### 工程2

N- {3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -3-オキソプロピル} -2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジン 275 mg (1.01 mmol)、N- (2, 2-ジメチルプロパノイル) - $\beta$ -アラニン 90.0 mg (0.480 mmol)、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 193 mg (1.01 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 6 mg (0.05 mmol) をジクロロメタン 3 ml に溶解した。トリエチルアミン 15.2 mg (1.50 mmol) を加えて3時間攪拌する。シリカゲルクロマトグラフィー (Chromatorex<sup>TM</sup> NH, Fuji Silysia Chemical LTD., ヘキサン: 酢酸エチル 89:11~7:3) で粗精製し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 2:3~1:4) で精製して表題化合物を得た。

収量 147 mg (0.343 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 429 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.16 (9H, s), 2.11-2.36 (4H, m), 2.48 (2H, q), 2.94-3.12 (2H, m), 3.52 (3H, q), 3.84-4.00 (1H, m), 6.62 (1H, t), 6.92 (2H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.22-7.38 (6H, m).

【0039】

#### 実施例12

N- {2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエチル} -3, 3-ジメチルブタンアミドの合成:

2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエタンアミン二塩酸塩 80.0 mg (0.217 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 75.9 mg (0.750 mmol) を加えた。3, 3-ジメチルブタン酸クロライド 35.1 mg (0.260 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。30分間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 93:7 ~ 3:1) で精製して表題化合物を得た。

収量 80.1 mg (0.187 mmol) 収率 86%

MS (ESI, m/z) 429 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.03 (9H, s), 2.12 (2H, s), 2.15-2.39 (4H, m), 2.96-3.11 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 3.88-4.13 (3H, m), 6.49 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.21 (2H, m), 7.21-7.41 (6H, m).

【0040】

#### 実施例13

イソプロピル 2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエチルカルバメートの合成:

2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエタンアミン二塩酸塩 80.0 mg (0.217 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 75.9 mg (0.750 mmol) を加えた。クロロ蟻酸イソプロピルエステル 31.9 mg (

0.260 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解したものをゆつくりと加えた。30 分間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 93：7～3：1）で精製して表題化合物を得た。

収量 38.6 mg (0.093 mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 417(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.23 (6H, d), 2.12-2.48 (4H, m), 2.92-3.11 (2H, m), 3.36-3.53 (1H, m), 3.83-4.09 (3H, m), 4.90 (1H, m), 5.59 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

【0041】

#### 実施例 14

N- {3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -3-オキソプロピル} -2, 2-ジメチル-1-プロパンアミン塩酸塩の合成:

t-ブチル 3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -3-オキソプロピル (ネオペンチル) カルバメート 184.1 mg (0.357 mmol) に 4 規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 5 ml を加え、1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテル 5 ml を加えて 4 規定塩酸/酢酸エチル溶液 1 ml を入れ、生じた沈殿を濾取、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥させて表題化合物を得た。

収量 149 mg (0.357 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 415 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (9H, s), 2.14-2.43 (4H, m), 2.52 (2H, s), 2.62-3.37 (6H, m), 3.52 (1H, m), 3.95 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.12-7.24 (2H, m), 7.26-7.40 (6H, m), 9.05 (1H, br s), 9.55 (1H, br s).

【0042】

#### 実施例 15

N- ( (1S) -1- { [4- (5H-ジベンゾ [a, d] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] カルボニル} -3-メチルブチル) -1-アゼパンカルボキシアミド合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン100mg (0.366mmol)、N-t-アゼパンカルボキシアミド-(L)-ロイシン124mg (0.439mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩105g (0.549mmol)、4-ジメチルアミノピリジン5mg (0.04mmol)をジクロロメタン2mlに溶解した。トリエチルアミン74mg (0.73mmol)を加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 4:1~65:35)で粗精製後、再度シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1)で精製して表題化合物を得た。

収量 98.9mg (0.194mmol) 収率 53%

MS (ESI, m/z) 512 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.54-1.02 (6H, m), 1.23-1.82 (11H, m), 2.10-2.25 (4H, m), 3.00 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.39 (4H, m), 3.65 (1H, m), 3.3 (1H, m), 4.90 (1H, m), 5.21 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.15-7.39 (8H, m).

【0043】

#### 実施例16

t-ブチル 2-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメート 400mg (0.930mmol)にエタノール5ml中パラジウム炭素(10%w/v) 400mgを加え、水素ガス雰囲気中3.9MPaで一晩攪拌した。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 397g (0.918mmol) 収率 99%

MS (ESI, m/z) 433 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (9H, s), 2.29-2.50 (4H, m), 2.77-2.92 (2H, m), 3.



08-3.21 (2H, m), 3.31-3.45 (2H, m), 3.45-3.56 (1H, m), 3.87-4.10 (3H, m), 5.56 (1H, br s), 7.00-7.07 (2H, m), 7.09-7.20 (6H, m).

【0044】

#### 実施例17

t-ブチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル] エチルカルバメートの合成:

4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジン500mg (1.79mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩515mg (2.69mmol)をジクロロメタン5mlに懸濁させ、N-t-ブトキシカルボニルグリシン415mg (2.15mmol)、トリエチルアミン362mg (3.58mmol)、4-ジメチルアミノピリジン22mg (0.18mmol)を加えた。一晚攪拌の後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 98:2)で粗精製後、薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 15:1)で精製して表題化合物を得た。

収量 43.1mg (0.100mmol) 収率 5.6%

MS (ESI, m/z) 437 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, s), 2.50-2.64 (2H, m), 2.68-2.81 (2H, m), 2.92-3.14 (2H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 3.85-4.10 (2H, m), 4.13-4.24 (1H, m), 5.53 (1H, br s), 7.16-7.32 (6H, m), 7.48-7.54 (2H, d).

【0045】

#### 実施例18

エチル 2-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

エチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメート105mg (0.261mmol)にエタノール3ml中パラジウム炭素(10%w/v)100mgを

加え、水素ガス雰囲気中3.6MPaで一晩攪拌した。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 101.8mg (0.252mmol) 収率 97%

MS (ESI, m/z) 405 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (3H, t), 2.30-2.52 (4H, m), 2.75-2.92 (2H, m), 3.08-3.23 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.45-3.58 (1H, m), 3.90-4.20 (5H, m), 5.68 (1H, br s), 6.98-7.07 (2H, m), 7.07-7.21 (6H, m).

【0046】

#### 実施例19

エチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル] エチルカルバメートの合成:

##### 工程1

2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩の合成:

t-ブチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル] エチルカルバメート 135mg (0.297mmol) をジオキサン2mlに溶解し、4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液2mlを加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和後、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。ジクロロメタン2mlを足し、4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液2mlを加える。生じた沈殿を濾別後、ジクロロメタンで洗浄し、風乾した。さらに減圧下乾燥し、表題化合物を得た。

収量 72.4mg (0.195mmol) 収率 66%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.40-2.54 (2H, m), 2.57-2.80 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.34-3.75 (1H, m), 3.80-3.96 (3H, m), 7.22-7.48 (6H, m), 7.57 (2H, d), 8.16 (3H, br s).

【0047】

##### 工程2

エチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1

ーピペリジニル] エチルカルバメートの合成:

2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-  
 -オキソエタンアミン塩酸塩 50 mg (0.134 mmol) をジクロロメタン  
 に溶解し、トリエチルアミン 41 mg (0.405 mmol) を加えた後クロロ  
 蟻酸エチルエステル 17.5 mg (0.161 mmol) をジクロロメタン 0.  
 5 ml に溶解したものを加えた。15分攪拌の後、薄層シリカゲルクロマトグラ  
 フィー (ヘキサン: 酢酸エチル 85:100) で精製し、表題化合物を得た。  
 収量 36.7 mg (0.0897 mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 409 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (3H, t), 2.48-2.64 (2H, m), 2.68-2.82 (2H, m), 2.  
 92-3.16 (2H, m), 3.51-3.64 (1H, m), 3.90-4.24 (5h, m), 5.67 (1H, br s),  
 7.22-7.33 (6H, m), 7.51 (2H, d).

【0048】

#### 実施例 20

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリ  
 デン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリ  
 ジン 50 mg (0.183 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、N-t  
 -ブトキシカルボニル-3-アミノプロピオン酸 41.5 mg (0.219 mm  
 ol)、4-ジメチルアミノピリジン 2 mg (0.018 mmol)、トリエチ  
 ルアミン 37 mg (0.366 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチル  
 アミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 52.6 mg (0.274 mmol) を  
 加えて一晩攪拌した。薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチ  
 ル 2:3) で精製し、表題化合物を得た。

収量 72.3 mg (0.163 mmol) 収率 89%

MS (ESI, m/z) 445 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.49 (3H, s), 2.12-2.36 (4H, m), 3.86-3.36 (4H, m), 3.  
 52-3.28 (1H, m), 3.85-4.08 (1H, m), 4.40-4.58 (1H, d), 4.69-4.83 (1H, d)  
 , 5.16 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.22-7.39 (6H, m).

## 【0049】

## 実施例21

t-ブチル (4S)-4-{[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-1,3-チアゾリジン-3-カルボキシレート

の合成:  
N-t-ブトキシカルボニル-3-アミノプロピオン酸のかわりに3-(t-ブトキシカルボニル)-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸を用いて実施例20と同様に反応、精製を行った。

収量 70.8mg (0.145mmol) 収率 79%

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.29-1.52 (9H, m), 2.10-2.50 (4H, m), 2.70-3.45 (4H, m), 3.51-3.76 (1H, m), 3.82-4.07 (1H, m), 4.47 (1H, d), 4.75 (1H, d), 4.82-5.23 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.17 (2H, d), 7.20-7.40 (6H, m).

## 【0050】

## 実施例22

t-ブチル (2R)-2-{[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-1-ピロリジンカルボキシレート

の合成:  
4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン100mg (0.366mmol)、N-t-ブトキシカルボニル-(L)-プロリン94.0mg (0.439mmol)、4-ジメチルアミノピリジン4mg (0.036mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩105.2mg (0.548mmol)をジクロロメタン1mlに溶解しトリエチルアミン74mg (0.731mmol)を加えて3時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 1:1)で精製し、表題化合物を得た。

収量 155.8mg (0.331mmol) 収率 91%

MS (ESI, m/z) 471 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.26-1.52 (9H, m), 1.60-2.53 (8H, m), 2.80-3.26 (2H, m)

), 3.28-3.71 (3H, m), 3.77-4.10 (1H, m), 4.46-4.72 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.11-7.40 (8H, m).

## 【0051】

## 実施例23

t-ブチル 2-[3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピロリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピロリジン 94.0 mg (0.36 mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 83.7 mg (0.44 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 103.8 mg (0.54 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 4.4 mg (0.04 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解した。トリエチルアミン 72.8 mg (0.72 mmol) を加えて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 88:12~5:1) で精製して表題化合物を得た。

収量 97.9 g (0.217 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 419 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, s), 2.48-2.67 (1H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.20-3.39 (3H, m), 3.58-4.00 (4H, m), 4.30 (1H, t), 5.45 (1H, br s), 7.00-7.24 (8H, m).

## 【0052】

## 実施例24

t-ブチル 2-(4-ジベンゾ[b, e]チエピン-11(6H)-イリデン-1-ピペリジニル)-2-オキソエチルカルボキシレートの合成:

4-ジベンゾ[b, e]チエピン-11(6H)-イリデン-1-ピペリジン 88.0 mg (0.30 mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 69.6 mg (0.36 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 86.3 g (0.45 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 3.7 mg (0.03 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解した

。トリエチルアミン60.7mg (0.60mmol)を加えて一晚攪拌した。  
シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 88:12~5:1)  
で精製して表題化合物を得た。

収量 115.8g (0.257mmol) 収率 86%

MS (ESI, m/z) 451 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, s), 2.09-2.20 (2H, m), 2.38-2.61 (2H, m), 3.  
10-3.52 (4H, m), 3.34-4.08 (3H, m), 4.86 (1H, d), 5.52 (1H, br s), 6.96-  
7.16 (5H, m), 7.20-7.35 (3H, m).

【0053】

#### 実施例25

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-  
ピペリジニル]-2-オキソエチルホルムアミドの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-  
ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン二塩酸塩150mg (0.406mm  
ol)、2,2-ジメチル-1-ヨードプロパン80.5mg (0.406mm  
ol)、炭酸カリウム84.3mg (0.610mmol)をN,N-ジメチル  
ホルムアミド1mlに溶解し、120℃で一晚攪拌した。シリカゲルクロマトグ  
ラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 9:1~2:3)で精製して表題化合物を得  
た。

収量 18.8mg (0.052mmol) 収率 13%

MS (ESI, m/z) 359 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.14-2.38 (4H, m), 2.96-3.12 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m  
, 3.88-4.18 (3H, m), 6.76 (1H, br s), 6.93 (2H, s), 7.10-7.42 (8H, m),  
8.25 (1H, s).

【0054】

#### 実施例26

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリ  
デン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル (イソブチル) カルバメートの  
合成:

## 工程1

N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-イソブチルグリシンの合成:

イソブチルアミン366mg (5.01mmol)、トリエチルアミン1.52g (15.0mmol)を水10ml中に溶解し、プロモ酢酸695mg (5.00mmol)を加えて1時間攪拌した。さらに、ジ(*t*-ブチル)ジカーボネート1.63g (7.50mmol)の1,4-ジオキサン5ml溶液を加え、さらに1時間攪拌した。1規定水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、ジクロロメタンで2回抽出する。さらに、水層に1規定塩酸水溶液11mlを加え、ジクロロメタンで3回抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 829.1mg (3.58mmol) 収率 72%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (6H, d), 1.45 (9H, d), 1.83 (1H, m), 3.09 (2H, t), 3.93 (2H, d).

【0055】

## 工程2

*t*-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル(イソブチル)カルバメートの合成:

N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-イソブチルグリシン178mg (0.768mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン150mg (0.549mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩210mg (1.10mmol)、4-ジメチルアミノピリジン6mg (0.05mmol)をジクロロメタン2mlに溶解した。トリエチルアミン139mg (1.37mmol)を加えて1時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 95:5~4:1)で精製して表題化合物を得た。

収量 222.1mg (0.456mmol) 収率 83%

MS (ESI,  $m/z$ ) 487 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (6H, d), 1.44 (9H, d), 1.85 (1H, m), 2.10-2.48 (4

H, m), 3.42-3.40 (4H, m), 3.49 (1H, br s), 3.72-4.34 (3H, m), 6.92 (2H, s), 7.12-7.38 (8H, m).

【0056】

#### 実施例27

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル(メチル)カルバメートの合成:

N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン83.1mg (0.439mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a, d]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン100mg (0.366mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩105mg (0.549mmol)、4-ジメチルアミノピリジン5mg (0.04mmol)をジクロロメタン1.5mlに溶解した。トリエチルアミン74.0mg (0.732mmol)を加えて1時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 89:11~65:35)で精製して表題化合物を得た。

収量 102mg (0.229mmol) 収率 63%

MS (ESI, m/z) 445 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, d), 2.12-2.37 (4H, m), 2.91 (3H, s), 2.95-3.12 (2H, m), 3.49 (1H, br s), 3.82-4.18 (3H, m), 6.93 (2H, s), 7.14-7.36 (8H, m).

【0057】

#### 実施例28

N-(t-ブチル)-N'-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}ウレアの合成:

1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール89.2mg (0.55mmol)、トリエチルアミン25.3mg (0.25mmol)をテトラヒドロフラン2.5mlに溶解させ、t-ブチルアミン36.6mg (0.50mmol)をテトラヒドロフラン1mlに溶かしたものをアルゴン気流下0℃でゆっくりと



加えた。1時間攪拌の後、2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン二塩酸塩110.7mg (0.30mmol) およびトリエチルアミン30.3mg (0.30mmol) をテトラヒドロフラン1mlに溶解させたものをゆっくりと加えた。2時間攪拌後、減圧下溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 85：15～3：2）で精製して表題化合物を得た。

収量 70.7mg (0.165mmol) 収率 66%

MS (ESI, m/z) 430(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.31 (9H, s), 2.10-2.35 (4H, m), 2.03-3.10 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.84-4.10 (3H, m), 4.56 (1H, br s), 5.30 (1H, s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.24 (2H, m), 7.27-7.7.27 (6H, m).

【0058】

#### 実施例29

t-ブチル 2-({2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル} アミノ)-2-オキソエチルカルバメートの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン二塩酸塩35.0mg (0.095mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン19.7mg (0.114mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩27.2mg (0.142mmol)、4-ジメチルアミノピリジン1mg (0.01mmol) をジクロロメタン1mlに溶解した。トリエチルアミン19.2mg (0.190mmol) を加えて1時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 7：3～3：7）で精製して表題化合物を得た。

収量 31.8mg (0.065mmol) 収率 69%

MS (ESI, m/z) 488 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, s), 2.12-2.38 (4H, m), 2.94-3.11 (2H, m), 3.38-3.52 (2H, m), 3.85 (2H, d), 3.91-4.10 (3H, m), 5.06 (1H, br s), 6.92

(2H, s), 7.00 (1H, br s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.22-7.39 (6H, m).

【0059】

### 実施例30

t-ブチル 3-({2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}アミノ)-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン二塩酸塩 35.0 mg (0.095 mmol)、N-t-ブトキシカルボニルアラニン 21.5 mg (0.114 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 27.2 mg (0.142 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 1 mg (0.01 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解する。トリエチルアミン 19.2 mg (0.190 mmol) を加えて 1 時間攪拌する。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 7:3~3:7) で精製して表題化合物を得た。

収量 32.5 mg (0.065 mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 502 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, s), 2.12-2.38 (4H, m), 2.45 (2H, t), 3.04 (2H, m), 3.32-3.51 (3H, m), 3.87-4.10 (3H, m), 5.14 (1H, br s), 6.59 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.13-7.40 (8H, m).

【0060】

### 実施例31

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル(ネオペンチル)カルバメートの合成:

2, 2-ジメチルプロピルアミン 872 mg (10.0 mmol) をエタノール 10 ml に溶解し、ナトリウムエトキシド 34.0 mg (0.50 mmol)、エチルアクリル酸 1.00 g (10.0 mmol) を加えて一晩攪拌した。水を 1 ml 加えて有機溶媒を減圧下留去し、ジ(t-ブチル)ジカーボネート 2.6

2 g (12.0 mmol) と1規定水酸化ナトリウム水溶液25 mlを加えて3時間30分間攪拌した。ジクロロメタンで2回抽出した後、水層を1規定塩酸水溶液で中和し、ジクロロメタンで3回抽出して、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。これをジクロロメタン2 mlに溶解し、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン145 mg (0.531 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩122 mg (0.637 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン6 mg (0.05 mmol)を加えた。さらにトリエチルアミン107.5 mg (1.06 mmol)を加えて2時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 89:11~4:1)で精製して表題化合物を得た。

収量 233 mg (0.452 mmol) 収率 85%

MS (ESI, m/z) 515 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.91 (9H, s), 1.43 (9H, s), 2.10-2.40 (4H, m), 2.48-2.71 (2H, m), 2.94-3.21 (4H, m), 3.49 (2H, t), 3.62 (1H, m), 3.85-3.98 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.14-7.23 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

【0061】

### 実施例32

t-ブチル 2-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

5-(4-ピペリジニル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン60.0 mg (0.216 mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン50.0 mg (0.258 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩62.1 mg (0.324 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン3 mg (0.03 mmol)をジクロロメタン1 mlに溶解した。トリエチルアミン43.7 mg (0.432 mmol)を加えて1時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 89:11~65:35)で精製して表題化合物を得た。

収量 81.1 mg (0.186 mmol) 86%

MS (ESI, m/z) 436 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, s), 1.60-1.77 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.77 (2H, br s), 3.15 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.38-3.60 (3H, m), 3.80-4.02 (3H, m), 4.20 (1H, m), 5.50 (1H, br s), 6.93-7.00 (2H, m), 7.05-7.15 (6H, m).

【0062】

### 実施例 33

t-ブチル (1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチル(メチル)カルバメートの合成:

ジクロロメタン 10 ml 中 t-ブトキシカルボニル-N-メチル-L-ロイシン 389 mg (1.59 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 311 mg (1.62 mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 416 mg (1.52 mmol)、トリエチルアミン 0.22 ml (1.59 mmol) を室温で 1 晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 368 mg (0.74 mmol) 収率 48%

MS (ESI, m/z) 501 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.86-0.98 (6H, dd), 1.34-1.65 (10H, m), 2.03-2.38 (4H, m), 2.64-2.84 (3H, m), 2.88-4.18 (6H, m), 4.78-5.12 (1H, m), 6.90-6.94 (2H, m), 7.11-7.38 (8H, m).

【0063】

### 実施例 34

N-( (1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチル)-N-メ

チルアミン 塩酸塩の合成:

t-ブチル (1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチル(メチル)カルバメート344mg(0.69mmol)を1,4-ジオキサン2mlに溶解し4規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液4mlを加えた。室温で5時間攪拌後減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 301mg(0.69mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 401 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.86-1.04 (6H, m), 1.66-2.01 (5H, m), 2.16-2.56 (4H, m), 2.72 (3H, d), 2.94-3.26 (2H, m), 3.54-3.72 (1H, m), 3.94-4.08 (1H, m), 4.24-4.35 (1H, m), 6.89-6.93 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.22-7.38 (6H, m).

【0064】

### 実施例35

t-ブチル 2-[[3-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イル)プロピル](メチル)アミノ]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

ジクロロメタン5ml中t-ブトキシカルボニルグリシン129mg(0.74mmol)に氷浴下1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩134mg(0.70mmol)、プロトリブチリン塩酸塩176mg(0.59mmol)、トリエチルアミン0.176ml(1.26mmol)を加え室温で1晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 228mg(0.54mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 421 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.13-1.30 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.64-1.76 (2H, m), 2.73 (3H, d), 3.27-3.42 (1H, m), 4.36 (1H, s), 5.31 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.49 (2H, s), 7.29-7.50 (8H, m).

【0065】

## 実施例 36

t-ブチル 2-[[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル](メチル)アミノ]-2-オキソエチルカルバメートの合成工程1

3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-N-メチル-1-プロパンアミンの合成:

クロロホルム20ml中シクロベンザプリン塩酸塩2.467g(7.91mmol)に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mlを加え室温で10分間攪拌した。クロロホルムで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣にトルエン15mlを加え80℃に加熱しクロロギ酸エチル4.0ml(41.8mmol)を加え80℃で1晩攪拌した。さらにクロロギ酸エチル4.0ml(41.8mmol)を加え2日間加熱攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 1:1)で精製した。これに1-ブタノール11.4ml、粉状の水酸化カリウム1.97g(35.1mmol)を加え120℃で4時間加熱攪拌した。室温で反応液を水に注ぎクロロホルムで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 1.725g(6.60mmol) 収率 83%

MS (ESI, m/z) 262 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.26-2.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.53-2.66 (2H, m), 5.53 (1H, t), 6.86 (2H, d), 7.21-7.37 (8H, m).

【0066】

## 工程2

t-ブチル 2-[[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル](メチル)アミノ]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

ジクロロメタン5ml中t-ブトキシカルボニルグリシン105mg(0.6

0 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩111 mg (0.58 mmol)、3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-N-メチル-1-プロパンアミン133 mg (0.51 mmol)、トリエチルアミン0.08 ml (0.57 mmol)を室温で1晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 2:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 130 mg (0.31 mmol) 収率 61%

MS (ESI, m/z) 419 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, d), 2.23-2.52 (2H, m), 2.68 (3H, d), 3.10-3.58 (2H, m), 3.72-3.88 (2H, m), 5.40-5.53 (2H, m), 6.84-6.88 (2H, m), 7.15-7.40 (8H, m).

【0067】

#### 実施例37

t-ブチル (1S)-1-{[[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル](メチル)アミノ]カルボニル}-3-メチルブチル(メチル)カルバメートの合成:

ジクロロメタン10 ml中t-ブトキシカルボニル-N-メチル-L-ロイシン280 mg (1.14 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩204 mg (1.06 mmol)、3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-N-メチル-1-プロパンアミン271 mg (1.04 mmol)、トリエチルアミン0.15 ml (1.08 mmol)を室温で1晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 82:18)で精製し表題化合物を得た。

収量 178 mg (0.37 mmol) 収率 35%

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.63-0.96 (6H, m), 1.24-1.62 (11H, m), 2.22-2.91 (9H, m), 3.10-3.70 (2H, m), 4.66-5.08 (1H, m), 5.41-5.58 (1H, m), 6.79-6.91 (2H, m), 7.16-7.38 (8H, m).

【0068】

### 実施例38

(2S)-N-[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル]-N, 4-ジメチル-2-(メチルアミノ)ペンタンアミド 塩酸塩の合成:

t-ブチル (1S)-1-{[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル](メチル)アミノ}カルボニル}-3-メチルブチル(メチル)カルバメート169mg (0.35mmol)にジクロロメタン5ml、トリフルオロ酢酸2.5mlを加え室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にして酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を1, 4-ジオキサン5mlに溶解し4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液を加えた。減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 145mg (0.34mmol) 収率 99%

MS (ESI, m/z) 389 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.74-0.94 (6H, m), 1.40-1.75 (2H, m), 2.06-2.83 (9H, m), 3.08-3.60 (2H, m), 3.75-4.11 (1H, m), 5.40-5.51 (1H, m), 6.77-6.92 (2H, m), 7.16-7.41 (8H, m).

【0069】

### 実施例39

t-ブチル 2-[3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル](メチル)アミノ]-2-オキシエチルカルバメートの合成:

ジクロロメタン10ml中t-ブトキシカルボニルグリシン251mg (1.44mmol)に氷浴下1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩281mg (1.47mmol)、ノルトリブチリン塩酸塩2



81 mg (1.47 mmol)、トリエチルアミン0.40 ml (2.87 mmol)を加え室温で1晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 4：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 203 mg (0.48 mmol) 収率 33%

MS (ESI, m/z) 421 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, s), 1.64-1.76 (2H, m), 2.30-2.48 (2H, m), 2.77 (3H, d), 2.85-3.56 (6H, m), 3.83-3.95 (2H, m), 5.43-5.75 (1H, brd), 5.79 (1H, dt), 7.00-7.28 (8H, m).

【0070】

#### 実施例40

t-ブチル 2-[(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデンアセチル)アミノ]エチルカルバメートの合成:

#### 工程1

5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン酢酸の合成:

ジメチルスルホキシド55 ml中ジエチルホスホ酢酸エチル4.99 g (22.3 mmol)に水素化ナトリウム(60%油性)890 mg (22.3 mmol)を加え室温で1晩攪拌した。5H-ジベンゾ[a, d]-5-シクロヘプテンノン4.58 g (22.2 mmol)を加え室温で1時間15分攪拌後100℃で2日間加熱攪拌した。ジメチルスルホキシドを減圧下で留去、残渣にエタノール20 ml、6規定水酸化ナトリウム水溶液20 mlを加え100℃で3日間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後1規定塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 1：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 1.552 g (6.25 mmol) 収率 28%

MS (ESI, m/z) 247 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 5.90 (1H, s), 6.94 (2H, q), 7.30-7.46 (8H, m).

【0071】

## 工程2

t-ブチル 2-[(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデンアセチル)アミノ]エチルカルバメートの合成:

ジクロロメタン5ml中5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン酢酸173mg (0.70mmol)、N-(2-アミノエチル)カルバミン酸t-ブチル124mg (0.77mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩143mg (0.75mmol)、トリエチルアミン0.11ml (0.79mmol)を加え室温で1晩攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 7:3)で精製し表題化合物を得た。

収量 185mg (0.47mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 391 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, s), 2.78-3.08 (3H, m), 3.27-3.42 (1H, m), 4.36 (1H, s), 5.31 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.49 (2H, s), 7.29-7.50 (8H, m).

【0072】

## 実施例41

t-ブチル 3-[(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデンアセチル)アミノ]プロピルカルバメートの合成:

ジクロロメタン5ml中5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン酢酸173mg (0.70mmol)、N-(3-アミノプロピル)カルバミン酸t-ブチル130mg (0.75mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩149mg (0.78mmol)、トリエチルアミン0.11ml (0.79mmol)を加え室温で1晩攪拌した。反応液を0.5規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 7:3)で精製し表題化合物を得た。

収量 232mg (0.57mmol) 収率 82%

MS (ESI, m/z) 403 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24-1.37 (2H, m), 1.42 (9H, s), 2.82 (2H, q), 2.90-3.04 (1H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 4.77 (1H, s), 5.48 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.93 (2H, d), 7.29-7.50 (8H, m).

【0073】

#### 実施例42

t-ブチル 4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデンアセチル)-1-ピペラジンカルボキシレート<sup>1</sup>の合成: ジクロロメタン5ml中5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン酢酸172mg (0.69mmol)、t-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート144mg (0.78mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩148mg (0.77mmol)、トリエチルアミン0.11ml (0.79mmol)を加え室温で1晩撹拌した。反応液を0.5規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 2:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 273mg (0.66mmol) 収率 95%

MS (ESI, m/z) 417 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, s), 2.01-2.12 (1H, m), 2.71-2.84 (1H, m), 2.96-3.10 (2H, m), 3.11-3.26 (2H, m), 3.35-3.49 (1H, m), 3.55-3.69 (1H, m), 5.94 (1H, s), 6.83-6.96 (2H, m), 7.28-7.57 (8H, m).

【0074】

#### 実施例43

1-エチル-1-メチルプロピル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成

#### 工程1

{[(1-エチル-1-メチルプロピル)カルボニル]アミノ}酢酸エチルの合成:

イソシアナート酢酸エチル0.500ml (4.01mmol) をジクロロメタンに溶解し、4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液0.05mlを加え室温で5分攪拌した。反応液に3-メチル-3-ペンタノール0.547ml (4.41mmol)を加え、一晚攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄し、濾液を減圧下濃縮して表題化合物を得た。

収量 622mg (2.69mmol) 収率 67%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (6H, t), 1.26 (3H, t), 1.35 (3H, s), 1.66-1.91 (4H, m), 3.87 (2H, d), 4.19 (2H, q), 5.04 (1H, br s).

【0075】

## 工程2

{ [(1-エチル-1-メチルプロポキシ) カルボニル] アミノ } 酢酸の合成:  
 { [(1-エチル-1-メチルプロポキシ) カルボニル] アミノ } 酢酸エチル300mg (1.30mmol) をメタノール:水 2.3:1の混合溶媒2.5mlに溶解し、1N水酸化リチウム水溶液1.56mlを加えた。室温で2時間攪拌した後、The Dow Chemical Companyのion exchange resin "DOWEX" (50W-X2 100-200 mesh H form) を穏やかに攪拌しながらpH5になるまで加え、樹脂を吸引濾過した。濾液を減圧下濃縮し乾燥させ、表題化合物を得た。

収量 284mg (1.40mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 202 (M-H)<sup>-</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.82 (6H, br t), 1.33 (3H, s), 1.67-1.84 (4H, m), 3.69 (2H, br s), 5.86 (1H, br s).

【0076】

## 工程3

1-エチル-1-メチルプロピル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

{ [(1-エチル-1-メチルプロポキシ) カルボニル] アミノ } 酢酸 284 mg (1.40 mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン) ピペリジン 320 mg (1.17 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 322 mg (1.68 mmol)、をジクロロメタン 15 ml、ジメチルホルムアミド 5 ml の混合溶媒に溶解し、トリエチルアミン 0.23 ml (1.68 mmol)、ジメチルアミノピリジン 14.7 mg (0.12 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:ジクロロメタン 95:5~2:3)で精製し、表題化合物を得た。

収量 204 mg (0.445 mmol) 収率 38%

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.85 (6H, t), 1.35 (3H, s), 1.66-1.91 (4H, m), 2.14-2.33 (4H, m), 2.97-3.06 (2H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.84-4.00 (3H, m), 5.54 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

【0077】

#### 実施例44

N-(t-ブチル)-4-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタンアミドの合成

##### 工程1

4-(t-ブチルアミノ)-4-オキソブタン酸の合成:

無水コハク酸 3.07 g (30.6 mmol) をジクロロメタン 30 ml に懸濁し、t-ブチルアミン 4.1 ml (34.5 mmol) を滴下し、室温で1時間攪拌した。析出した白色結晶を酢酸エチルで洗浄し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 40 ml に溶解して室温で2時間攪拌した。氷冷下1規定塩酸水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃

縮し、表題化合物を得た。

収量 2.75 g (15.9 mmol) 収率 52%

MS (ESI,  $m/z$ ) 172 ( $M-H$ )<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ ): 1.20 (9H, s), 2.21-2.26 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 7.39 (1H, br s).

【0078】

## 工程2

N-(*t*-ブチル)-4-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタナミドの合成:

5-(4-ピペリジニル)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン 83.2 mg (0.299 mmol) と、4-(*t*-ブチルアミノ)-4-オキソブタン酸 62.2 mg (0.359 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 82.6 mg (0.431 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.06 ml (0.431 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 3.67 mg (0.03 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え1規定塩酸水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 9:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 102 mg (0.236 mmol) 収率 79%

MS (ESI,  $m/z$ ) 434 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.31 (9H, s), 1.58-1.70 (2H, m), 1.96-2.11 (2H, m), 2.37-2.42 (2H, m), 2.50-2.82 (4H, m), 3.14-3.26 (2H, m), 3.49 (2H, br s), 3.62-3.69 (1H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.14-4.21 (1H, m), 5.78 (1H, br s), 6.92-6.99 (2H, m), 7.08-7.10 (6H, m).

【0079】

## 実施例45

N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)

—1—ピペリジニル]—2—オキソエチル}—N, N—ジメチルウレアの合成：  
 2—[4—(5H—ジベンゾ[a, d][7]アヌレン—5—イリデン)—1—  
 ピペリジニル]—2—オキソエタンアミン二塩酸塩200mg (0.545mmol)  
 をジクロロメタン2mlに懸濁させ、トリエチルアミン0.19mlを加えた。  
 これに別途ジクロロメタン3mlに溶解したN, N—ジメチルカルバモイル  
 クロリド70.3mg (0.654mmol)を氷冷下滴下し、室温で30分  
 攪拌した。ジクロロメタンを減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸  
 水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層中に析出した白色結晶を濾別し、表題化  
 合物を得た。

収量 158mg (0.394mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 430 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.20-2.33 (4H, m), 2.93 (6H, s), 3.01-3.10 (2H, m), 3.  
 44-3.54 (1H, m), 3.92-4.05 (3H, m), 5.51 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-  
 7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.36 (4H, m).

【0080】

#### 実施例46

N—{2—[4—(5H—ジベンゾ[a, d][7]アヌレン—5—イリデン)—1—  
 ピペリジニル]—2—オキソエチル}—1—ピペリジンカルボキサミドの  
 合成：

2—[4—(5H—ジベンゾ[a, d][7]アヌレン—5—イリデン)—1—  
 ピペリジニル]—2—オキソエタンアミン二塩酸塩200mg (0.545mmol)  
 をジクロロメタン2mlに懸濁させ、トリエチルアミン0.19mlを加えた。  
 これに1—ピペリジンカルボニルクロリド96.5mg (0.654mmol)のジクロロメタン溶液3mlを氷冷下滴下し、室温で30分攪拌した。ジ  
 クロロメタンを減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウ  
 ム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残  
 渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 4：1～1  
 ：4）で精製し、表題化合物を得た。

収量 201mg (0.455mmol) 収率 84%

MS (ESI,  $m/z$ ) 442 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.49-1.62 (6H, m), 2.15-2.33 (4H, m), 3.02-3.08 (2H, m), 3.34-3.37 (4H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.90-4.11 (3H, m), 5.58 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.16-7.18 (2H, m), 7.28-7.35 (6H, m).

【0081】

#### 実施例47

N-[2-(*t*-ブチルアミノ)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミドの合成

#### 工程1

*t*-ブチル({[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン]カルボニル}アミノ)アセテートの合成:

N, N'-カルボニルジイミダゾール475mg (2.93mmol)を無水テトラヒドロフラン10mlに溶解し、トリエチルアミン0.45ml (3.29mmol)を加え室温で10分攪拌した。氷冷し、グリシン *t*-ブチルエステル塩酸塩460mg (2.74mmol)を約10分間で滴下し、室温で1時間攪拌した。氷冷し、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)ピペリジン500mg (1.83mmol)を加えて室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 95:5~2:3)で精製し、表題化合物を得た。

収量 752mg (1.75mmol) 収率 95%

MS (ESI,  $m/z$ ) 431 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (9H, s), 2.12-2.20 (2H, m), 2.28-2.33 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 3.90 (2H, d), 4.91 (1H, br t).

【0082】

#### 工程2

( {[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン]カルボニル}アミノ)酢酸の合成:



t-ブチル ( { [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] カルボニル} アミノ) アセテート 752 mg (1.75 mmol) をジクロロメタン 8 ml に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 2 ml を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルに溶解し水を加え、析出した白色結晶を濾取し、表題化合物を得た。

収量 498 mg (1.33 mmol) 収率 76%

MS (ESI, m/z) 373 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.85-1.93 (2H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 3.03-3.11 (2H, m), 3.39-3.47 (2H, m), 3.62 (2H, d), 6.82 (1H, br t), 6.96 (2H, s), 7.19-7.30 (4H, m), 7.35-7.40 (4H, m), 12.28 (1H, br s).

【0083】

### 工程3

N- [2- (t-ブチルアミノ) -2-オキソエチル] -4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

( { [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] カルボニル} アミノ) 酢酸 300 mg (0.801 mmol)、t-ブチルアミン 1.0 ml (0.961 mmol)、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 230 mg (1.20 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、室温で1時間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール 4 : 1 ~ 1 : 9) で精製し、表題化合物を得た。

収量 198 mg (0.476 mmol) 収率 60%

MS (ESI, m/z) 430 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.34 (9H, s), 2.11-2.18 (2H, m), 2.27-2.36 (2H, m), 3.00-3.09 (2H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 3.79 (2H, d), 5.28 (1H, br s), 6.01 (1H, br s), 6.91 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.22-7.27 (2H, m), 7.30-7.35 (4H, m).

【0084】

## 実施例48

N-[2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-1-ピペリジンカルボキサミドの合成

## 工程1

3-ヒドロキシ-2-[(1-ピペリジニルカルボニル)アミノ]プロピオン酸メチルの合成:

セリンメチルエステル塩酸塩1.00g (6.43mmol)とイミダゾール960mg (14.1mmol)をジクロロメタン10mlに溶解し、t-ブチルジメチルクロロシラン1.07g (7.07mmol)のジクロロメタン溶液10mlを氷冷下滴下し、室温で1時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタン10mlに溶解し、トリエチルアミン1.35ml (9.65mmol)と1-ピペリジンカルボニルクロリド0.97ml (7.72mmol)を氷冷下滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液にクロロホルム20mlを加え50℃で3時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール15mlに溶解し、氷冷下2規定塩酸10mlを滴下して室温で2時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、1規定塩酸水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 1:0~9:1)で精製し、表題化合物を得た。

収量 428mg (1.86mmol) 収率 29%

MS (ESI, m/z) 231 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.57-1.59 (6H, m), 2.98 (1H, br s), 3.36-3.39 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.87-3.99 (2H, m), 4.58-4.63 (1H, m), 5.43 (1H, br d).

【0085】

## 工程2

3-ヒドロキシ-2-[(1-ピペリジニルカルボニル)アミノ]プロピオン酸

の合成:

3-ヒドロキシ-2-[(1-ピペリジニルカルボニル)アミノ]プロピオン酸  
メチル200mg (0.869mmol)をメタノール:テトラヒドロフラン  
1:1の混合溶媒6mlに溶解し、1N水酸化リチウム水溶液1.04ml (1  
.04mmol)を加え室温で30分攪拌した。減圧下濃縮し、1規定塩酸水溶  
液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥  
後、減圧下濃縮して表題化合物を得た。

収量 64mg (0.296mmol) 収率 34%

MS (ESI, m/z) 215 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 1.51-1.69 (6H, m), 3.17-3.20 (1H, m), 3.38-3.42 (4H, m),  
3.80-3.94 (2H, m), 4.36 (1H, t).

【0086】

工程3

N-[2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)  
-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-1-  
ピペリジンカルボキサミドの合成:

3-ヒドロキシ-2-[(1-ピペリジニルカルボニル)アミノ]プロピオン酸  
64.0mg (0.296mmol)と4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]  
アヌレン-5-イリデン)ピペリジン80.9mg (0.296mmol)、1  
-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩85.  
1mg (0.444mmol)をジクロロメタン10mlに溶解し、トリエチル  
アミン0.091ml (0.651mmol)を加えて室温で一晩攪拌した。減  
圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグ  
ネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフ  
イー(ジクロロメタン:メタノール 9:1)で精製し、表題化合物を得た。

収量 100mg (0.213mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 472 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.49-1.62 (6H, m), 2.26-2.35 (4H, m), 2.92-3.37 (6H, m),  
3.65-3.76 (3H, m), 3.83-4.01 (1H, m), 4.08-4.31 (1H, m), 4.76-4.82 (1

H, m), 5.87-5.92 (1H, m), 6.92 (2H, d), 7.14-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

【0087】

#### 実施例49

N-[2-(*t*-ブチルアミノ)-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキシアミドの合成

#### 工程1

2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-{[*t*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピオン酸の合成:

N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-(DL)-セリン1.50g(6.27mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、イミダゾール885mg(13.2mmol)、*t*-ブチルジメチルクロシラン1.98g(13.2mmol)を0℃で加えて一晩攪拌した。水を加えて10分間攪拌し、酢酸エチルで3回抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 2.21g(6.27mmol) 収率 100%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): -0.01-0.10 (6H, m), 0.62-0.94 (9H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.32-4.48 (1H, m), 5.05-5.20 (2H, m), 5.59 (1H, s), 7.28-7.40 (5H, m).

【0088】

#### 工程2

2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-N-(*t*-ブチル)-3-{[*t*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピルアミドの合成:

2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-{[*t*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピオン酸2.21g(6.27mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩1.44g(7.52mmol)、4-ジメチルアミノピリジン79.0mg(0.63mmol)、トリエチルアミン952mg(9.41mmol)をジクロロメタン

10 mlに溶解した。t-ブチルアミン504 mg (6.90 mmol)を加えて一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 97：3～88：12）で精製して表題化合物を得た。

収量 1.07 g (2.62 mmol) 収率 42%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.10 (6H, m), 0.90 (9H, s), 1.33 (9H, s), 3.56 (1H, t), 3.94-4.09 (2H, m), 5.12 (2H, m), 5.67 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.28-7.39 (5H, m).

#### 【0089】

##### 工程3

2-アミノ-N-(t-ブチル)-3-{[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピルアミドの合成:

2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-N-(t-ブチル)-3-{[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピルアミド990 mg (2.42 mmol)にエタノール5 ml中パラジウム炭素(10%w/v)500 mgを加え、水素ガス雰囲気中で一晩攪拌する。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 620 mg (2.26 mmol) 93%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.24 (9H, s), 1.63 (2H, s), 3.30 (1H, t), 3.76 (2H, d), 7.10 (1H, br s).

#### 【0090】

##### 工程4

N-[2-(t-ブチルアミノ)-1-({[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジんカルボキサミドの合成:

1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール59.1 mg (0.364 mmol)、トリエチルアミン36.9 mg (0.364 mmol)をジクロロメタ

ン4 mlに溶解させ、2-アミノ-N-(*t*-ブチル)-3-{[*t*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピルアミド100 mg (0.364 mmol)をジクロロメタン2 mlに溶かしたものをゆっくりと加えた。2時間攪拌の後、2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]エチルアミン99.6 mg (0.364 mmol)およびトリエチルアミン36.9 mg (0.364 mmol)をジクロロメタン2 mlに溶解させたものをゆっくりと加えた。一晚攪拌後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 9:1~7:3)で精製して表題化合物を得た。

収量 113 mg (0.197 mmol) 収率 54%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.11 (6H, d), 0.90 (9H, s), 1.24 (9H, s), 2.10-2.20 (2H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 3.30-3.12 (2H, m), 3.46 (1H, t), 3.50-3.61 (2H, m), 3.97 (1H, dd), 4.10-4.18 (1H, m), 5.57 (1H, d), 6.60 (1H, s), 6.91 (2H, s), 7.13-7.36 (8H, m).

【0091】

#### 工程5

N-[2-(*t*-ブチルアミノ)-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

N-[2-(*t*-ブチルアミノ)-1-({[*t*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミド113 mg (0.197 mmol)をテトラヒドロフラン3 mlに溶解し、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液を0.22 ml加えて30分間攪拌する。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 9:1~3:2)で精製して表題化合物を得た。

収量 66.9 mg (0.146 mmol) 収率 74%

MS (ESI,  $m/z$ ) 460 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.35 (9H, s), 2.13-2.26 (2H, m), 2.28-2.42 (2H, m), 3.

01-3.15 (2H, m), 3.50-3.64 (3H, m), 4.03-4.26 (2H, m), 5.64 (1H, d), 6.77 (1H, br s), 6.94 (2H, s), 7.16-7.40 (8H, m).

【0092】

# 実施例50

2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジジル]-4-オキソブタン酸メチルの合成

## 工程1

3-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-メトキシ-5-オキソペンタン酸の合成:

4-(ベンジルオキシ)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソブタン酸 2.0g (6.18mmol) をメタノール 6ml とトルエン 12ml の混合溶媒に溶解し、2Mトリメチルシリルジアゾメタン/ヘキサン溶液 3.7ml を加えて3時間攪拌した。2Mトリメチルシリルジアゾメタン/ヘキサン溶液 0.5ml をさらに加えて1時間攪拌し、減圧下溶媒を留去した。エタノール 20ml に溶解してパラジウム炭素 (10%w/v) 2.0g を加え、水素ガスを雰囲気中で19時間攪拌する。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 1.50g (6.07mmol) 収率 98%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.38 (9H, s), 2.49-2.70 (2H, m), 3.62 (3H, s), 4.32 (1H, m), 7.23 (1H, d).

【0093】

## 工程2

2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸メチルの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 1.10g (4.04mmol)、3-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-メトキシ-5-オキソペンタン酸 1.00g (4.04mmol)、

1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 930 mg (4.85 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 48.9 mg (0.40 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解した。トリエチルアミン 532 mg (5.25 mmol) を加えて一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 89：11）で精製して表題化合物を得た。

収量 1.17 g (2.32 mmol) 収率 58%

MS (ESI, m/z) 503 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, d), 2.10-2.38 (4H, m), 2.73 (1H, m), 2.90-3.18 (3H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.73 (3H, d), 3.83-3.95 (1H, m), 4.49-4.58 (1H, m), 5.77 (1H, t), 6.91 (2H, s), 7.16-7.36 (8H, m).

【0094】

### 工程3

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-4-オキソブタン酸メチルの合成:

2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸メチル 600 mg (1.19 mmol) を酢酸エチル 5 ml に溶解し、4規定塩酸/酢酸エチル溶液 0.5 ml を加えて0℃で3時間攪拌した。さらに室温で一晩攪拌し、減圧下溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 602 mg (5.95 mmol)、ピバリン酸クロライド 158 mg (1.31 mmol) を加えて10分間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加えて酢酸エチルで3回抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 89：11～65：35）で精製し表題化合物を得た。

収量 468 mg (0.962 mmol) 収率 81%



MS (ESI,  $m/z$ ) 487 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (9H, d), 2.10-2.38 (4H, m), 2.60-2.81 (1H, m), 2.85-3.20 (3H, m), 3.42-3.57 (1H, m), 3.74 (3H, d), 3.80-3.98 (1H, m), 4.85 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.11-7.38 (8H, m).

【0095】

#### 工程4

N-[3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-[(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-4-オキソブタン酸メチル106mg (0.218mmol) をテトラヒドロフラン3ml に溶解し、水素化ホウ素リチウム5.7mg (0.261mmol) を0℃で加える。1時間30分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 72.3mg (0.158mmol) 収率 72%

MS (ESI,  $m/z$ ) 459 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, d), 2.11-2.35 (4H, m), 2.58-2.71 (2H, m), 2.88-3.21 (2H, m), 3.56-3.79 (3H, m), 3.85-4.15 (3H, m), 6.95-7.00 (3H, m), 7.11-7.33 (8H, m).

【0096】

#### 実施例51

シクロヘキシル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成

#### 工程1

{[(シクロヘキシロキシ)カルボニル]アミノ}酢酸の合成:

イソシアナート酢酸エチル620mg (4.80mmol) をジクロロメタン5ml に溶解し、シクロヘキサノール0.56ml (5.28mmol) のジクロ

ロメタン溶液10mlを氷冷下に加え、室温で15分攪拌した。減圧下濃縮し、1N水酸化リチウム水溶液5.8mlを加え、メタノール：水 2：1の混合溶媒中、室温で2時間攪拌した。減圧下濃縮し、水を加えて酢酸エチルで洗浄した水層に、0.1規定塩酸水溶液を、pH2～3になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、表題化合物を得た。

収量 86.1mg (0.428mmol) 収率 8.9%

MS (ESI, m/z) 200 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.22-1.56 (6H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 4.65 (1H, br s), 5.15 (1H, br s).

【0097】

## 工程2

シクロヘキシル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

{[(シクロヘキシロキシ)カルボニル]アミノ}酢酸86.1mg (0.428mmol)と4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)ピペリジン176mg (0.642mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩98.5mg (0.514mmol)をジクロロメタン10mlに懸濁し、トリエチルアミン0.086ml (0.617mmol)を加え室温で3時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル 95：5～1：4)で精製し、表題化合物を得た。

収量 82.9mg (0.182mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 457 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.32-1.42 (4H, m), 1.45-1.57 (3H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.15-2.34 (4H, m), 2.99-3.08 (2H, m), 3.41-3.47 (1H, m), 3.88-3.99 (2H, m), 4.58-4.67 (1H, m), 5.62 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.24 (1H, m), 7.28-7.29 (1H, m), 7.32-7.37 (4H

, m).

【0098】

# 実施例52

1-メチルシクロペンチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成

## 工程1

( {[ (1-メチルシクロペンチル) オキシ] カルボニル } アミノ ) 酢酸の合成

:

イソシアナート酢酸エチル500mg (3.87mmol) をジクロロメタン5ml に溶解し、4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液0.05ml を加えた。1-メチルシクロペンタノール465mg (4.64mmol) を加え、3時間30分間攪拌した。メタノール10ml と1規定水酸化ナトリウム水溶液12ml を加え、15分間攪拌する。減圧下有機溶媒を留去後、ジクロロメタンで2回抽出し、水層を1規定塩酸水溶液で中和後ジクロロメタンで3回抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。生成物はこれ以上の精製を加えず、次の反応に用いた。

収量 43.0mg (0.214mmol) 収率 5.5%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 不純物が混在しているため、主なピークのみ示す。1.56 (3H, s), 5.22 (1H, d).

【0099】

## 工程2

1-メチルシクロペンチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン70.2mg (0.257mmol)、( {[ (1-メチルシクロペンチル) オキシ] カルボニル } アミノ ) 酢酸43.0mg (0.214mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩49.

3 mg (0.257 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 3.6 mg (0.03 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解した。トリエチルアミン 26.0 mg (0.257 mmol) を加えて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 9：1～3：2）で精製して表題化合物を得た。

収量 56.7 mg (0.124 mmol) 収率 58%

MS (ESI, m/z) 457 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.48-1.76 (9H, m), 2.00-2.36 (6H, m), 3.02 (2H, m), 3.37-3.50 (1H, m), 3.80-4.05 (3H, m), 5.53 (1H, s), 6.92 (2H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.22-7.37 (6H, m).

【0100】

### 実施例 53

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキシエチルカルバメートの合成

#### 工程 1

{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル]アミノ}酢酸エチルの合成:

イソシアナート酢酸エチル 0.600 ml (4.80 mmol) をジクロロメタンに溶解し、4 規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 0.06 ml を加え室温で 5 分攪拌した。反応液にテトラヒドロ-4H-4-ピラノール 0.503 ml (5.28 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 9：1～1：4）で精製し、表題化合物を得た。

収量 584 mg (2.53 mmol) 収率 53%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.29 (3H, t), 1.61-1.73 (2H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 3.49-3.56 (2H, m), 3.87-3.96 (4H, m), 4.22 (2H, q), 4.81-4.90 (1H, m), 5.13-5.20 (1H, br s).

【0101】

#### 工程 2

{ [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ) カルボニル] アミノ } 酢酸の合成:

{ [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ) カルボニル] アミノ } 酢酸エチル 287 mg (1.24 mmol)、1N水酸化リチウム水溶液 1.49 ml より、実施例43工程2の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 269 mg (1.32 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 202 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.40-1.52 (2H, m), 1.77-1.83 (2H, m), 3.28-3.43 (4H, m), 3.73-3.80 (2H, m), 4.63 (1H, sept), 6.31 (1H, br s).

【0102】

工程3

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

{ [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ) カルボニル] アミノ } 酢酸、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)ピペリジン 563 mg (2.06 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 563 mg (1.65 mmol) をジクロロメタン 10 ml に懸濁し、トリエチルアミン 0.23 ml (1.65 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。反応液にジメチルホルムアミド 20 ml を加え、50℃で3時間攪拌した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 263 mg (1.37 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 50 mg (0.41 mmol)、トリエチルアミン 0.19 ml (1.37 mmol) を加え、50℃で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1~1:2)で精製し、表題化合物を得た。

収量 32.1 mg (0.0700 mmol) 収率 5.1%

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.62-1.72 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.15-2.33 (4H, m), 2.99-3.08 (2H, m), 3.42-3.56 (3H, m), 3.86-4.13 (5H, m), 4.81-4.86 (1H, m), 5.70 (1H, br t), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

【0103】

実施例1～53で得た化合物の構造式を表1～7に示す

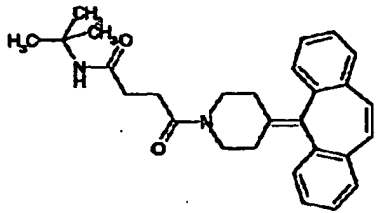
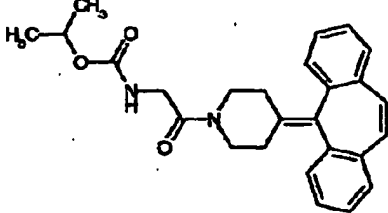
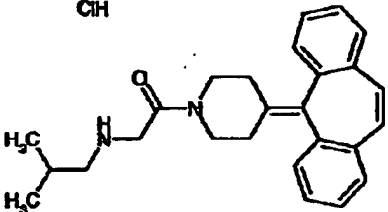
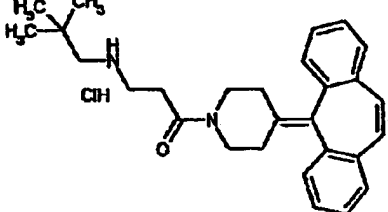
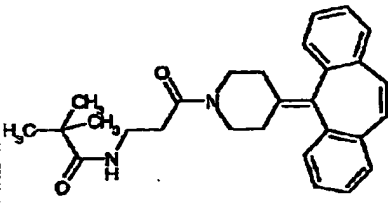
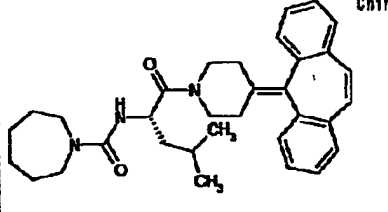
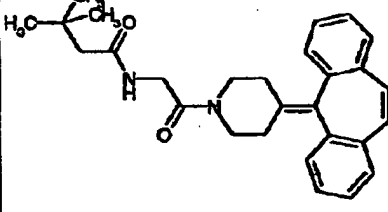
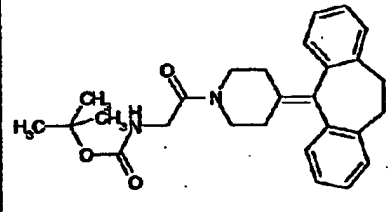
【0104】

【表1】

実施例	構造式	実施例	構造式
1		5	
2		6	
3		8	
4			

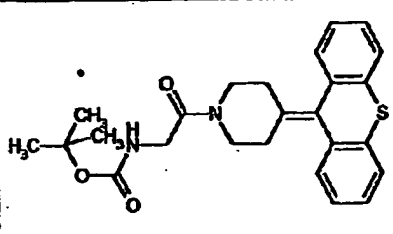
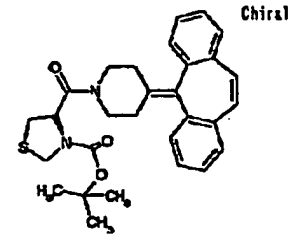
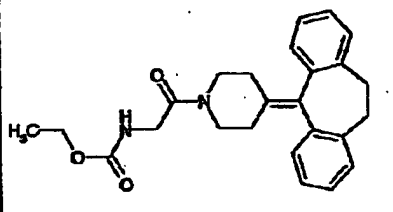
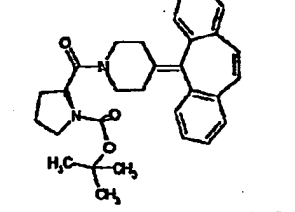
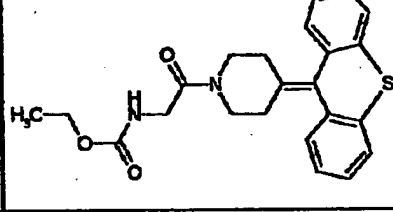
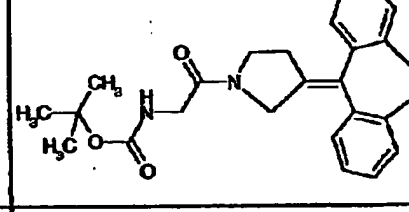
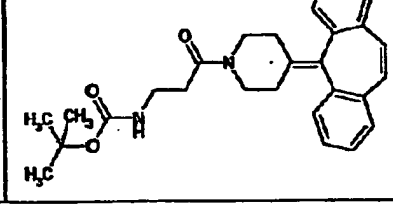
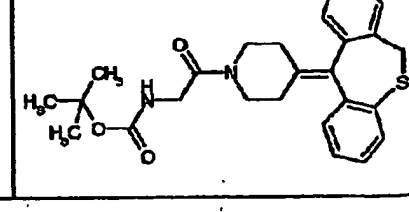
【0105】

【表2】

実施例	構造式	実施例	構造式
9		13	
10		14	
11		15	
12		16	

【0106】

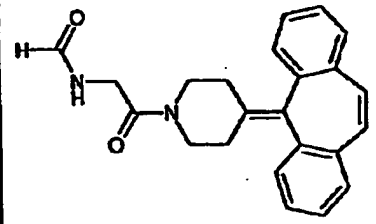
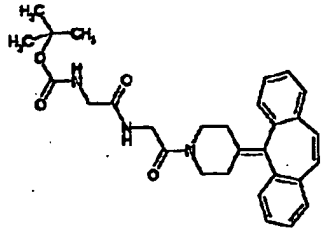
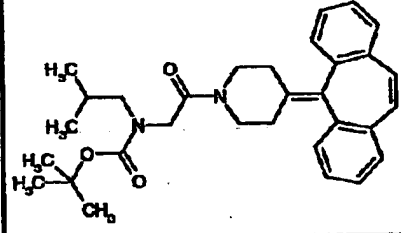
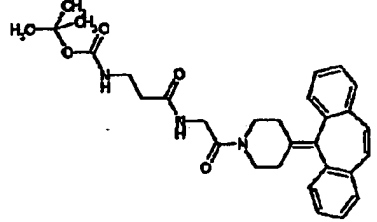
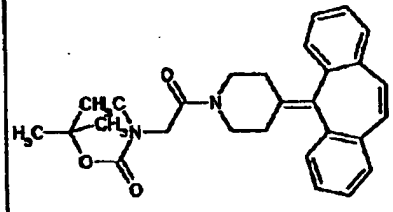
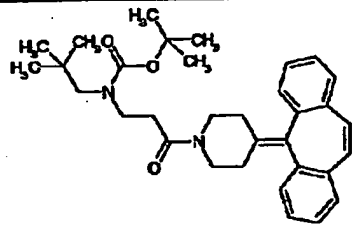
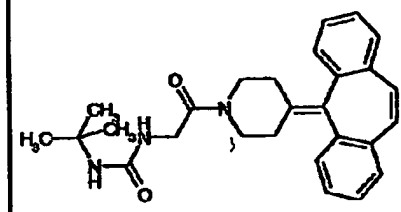
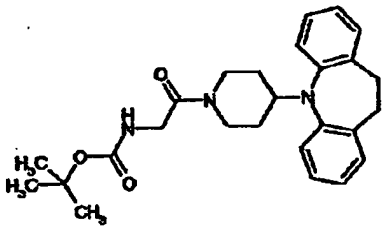
【表3】

実施例	構造式	実施例	構造式
17		21	
18		22	
19		23	
20		24	



【0107】

【表4】

実施例	構造式	実施例	構造式
25		29	
26		30	
27		31	
28		32	

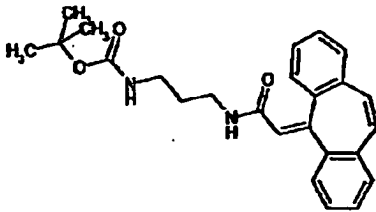
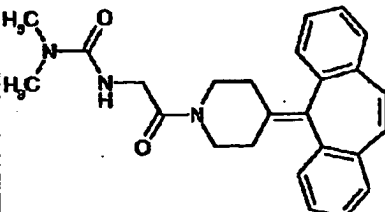
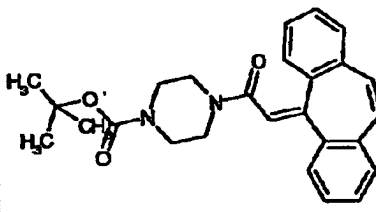
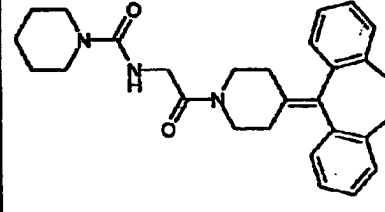
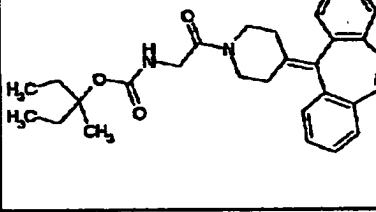
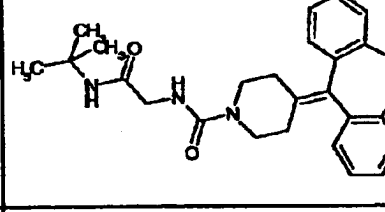
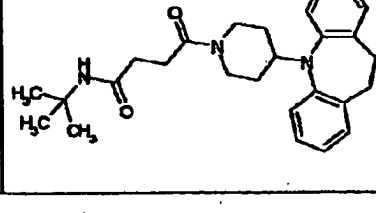
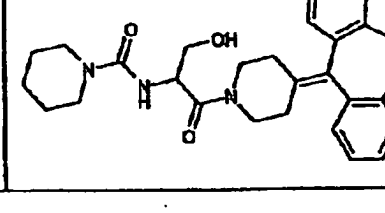
【0108】

【表5】

実施例	構造式	実施例	構造式
33		37	
34		38	
35		39	
36		40	

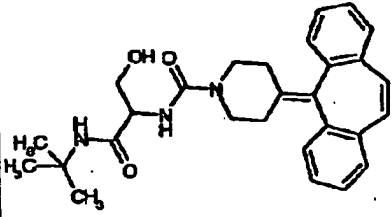
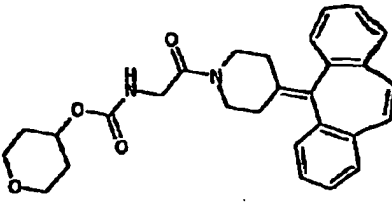
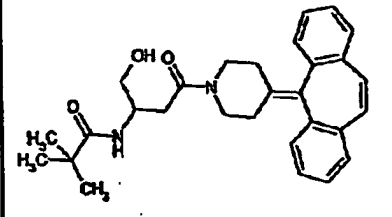
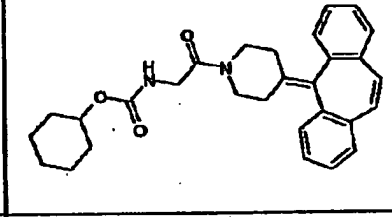
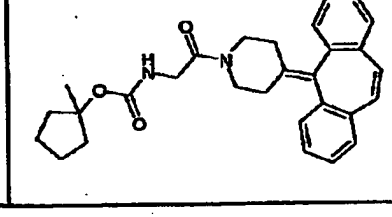
[0109]

【表6】

実施例	構造式	実施例	構造式
41		45	
42		46	
43		47	
44		48	

【0110】

【表7】

実施例	構造式	実施例	構造式
49		53	
50			
51			
52			

【0111】

(試験例) N型カルシウムチャンネル阻害活性 (蛍光色素法)

ヒト神経芽腫細胞IMR-32はATCC(American Type Culture Collection)から入手した。培地はフェノールレッド不含、アールズ塩 (earle's salts supplyment) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO)に2mM L-グルタミン (GIBCO)、1mM ビルビン酸ナトリウムpH6.5 (GIBCO)、antibiotic/antimicotic混合液 (GIBCO)、10%牛胎児血清 (Cell Culture Tecnologies) を用いた。ポリ-L-リジン (SIGMA製) 処理、コラーゲン (COLLAGEN VITROGEN100:

コラーゲン社製) 処理、を施したガラス底面の直径35mmディッシュ (イワキガラス製) に3mlの $1 \times 10^5$ 個/mlのIMR-32細胞を播いた。1日培養後、終温度1mMジブチルcAMP (dibutyl cAMP)、2.5  $\mu$ M 5-ブロモデオキシウリジン (buromodeoxyridine) (SIGMA製) を添加し、さらに10から14日培養した細胞を活性測定に用いた。

上記のように調製したIMR-32細胞の培地を1mlの2.5  $\mu$ M fura-2/AM (同仁化学製) を含むフェノールレッド不含、アールス塩 (earle's salts supplement) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO) に置換し、37℃で30分間インキュベートした。次に培地をレコーディングメディウム (20mM HEPES-KOH、115mM NaCl、5.4mM KCl、0.8mM MgCl<sub>2</sub>、1.8mM CaCl<sub>2</sub>、13.8mM D-グルコース) に置換した。N型カルシウムチャンネル阻害活性は、蛍光顕微鏡 (ニコン製) と画像解析装置ARGUS50 (浜松ホトニクス製) を用い測定解析した。すなわち1  $\mu$ Mのニフェジピンを含有するレコーディングメディウム (20mM HEPES-KOH、115mM NaCl、5.4mM KCl、0.8mM MgCl<sub>2</sub>、1.8mM CaCl<sub>2</sub>、13.8mM D-グルコース) をYチューブ法にて測定細胞に2分間環流投与し、その後60mM塩化カリウム含有刺激用薬剤をYチューブ法にて急速投与した。この時の細胞内カルシウム濃度変化をN型カルシウムチャンネル活性とした。次に同じ細胞に対し試験化合物を0.1、1、10  $\mu$ Mを含んだ60mM塩化カリウム含有刺激用薬剤を順次、Yチューブ法にて急速投与し、この時の細胞内カルシウム濃度変化を測定した。10  $\mu$ Mでの阻害率 (%) からN型カルシウムチャンネル阻害活性を算出した。

#### 【0112】

##### (試験例) L型カルシウムチャンネル阻害活性

ラット摘出胸部大動脈標本のKCl 拘縮に対する弛緩反応を利用した下記に示す方法により、本発明の新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体のL型カルシウムチャンネルに対する阻害活性を測定した。

##### 1) ラット摘出胸部大動脈標本の作成法

Wistar系ラットから摘出した胸部大動脈条片を用いた。血管をリング状になるように約3mm 幅で切断し、血管内皮細胞を機械的に除去した。標本をO<sub>2</sub> (95%) 及び CO<sub>2</sub> (5%) の混合ガスを通気したTyrode液 (158.3 mM NaCl, 4.0 mM KCl, 1.0

5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.42 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 10 mM  $\text{NaHCO}_3$ , 2 mM  $\text{CaCl}_2$ , 5mM Glucose) 中のストレーンゲージに懸垂し、2gの静止張力を負荷した。血管の張力はトランスデューサーを用い、張力用アンプ (EF-601G; 日本光電) により増幅してマルチペンレコーダー (理化電機工業) に記録した。実験は37℃の条件下で実施した。

## 【0113】

表8に蛍光色素法によるN型カルシウムチャンネル阻害活性 ( $10\mu\text{M}$ での阻害率: %) とL型カルシウムチャンネル阻害活性 (pIC<sub>50</sub>値) の測定結果を示す。pIC<sub>50</sub>とは、試験化合物の阻害活性を示すもので、50%阻害するのに必要な薬物濃度の負の対数である。

## 2) KCl拘縮に対する弛緩反応の測定

張力が安定した後に、標本槽内の栄養液をHigh  $\text{K}^+$  Tyrode液 (112.3 mM NaCl, 50 mM KCl, 1.05 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.42 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 10 mM  $\text{NaHCO}_3$ , 2 mM  $\text{CaCl}_2$ , 5 mM glucose) に置換して収縮反応を得た。30分後、標本槽内をnormal Tyrode液に置換した。再び、標本槽内をHigh  $\text{K}^+$  Tyrode液に置換して収縮反応を観察し、最大収縮反応を得た後に試験化合物を90分間隔で $10^{-9}$ 、 $10^{-8}$ 、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}\text{M}$ になるように累積的に添加した。最大収縮反応に対する試験化合物の抑制率をL型カルシウムチャンネルに対する阻害活性の指標とした。

## 【0114】

【表8】

実施例	N型カルシウムチャンネル拮抗作用 10 $\mu\text{M}$ 阻害率 (%)	L型カルシウムチャンネル拮抗作用 pIC <sub>50</sub>
実施例1	67	6.0
実施例9	83	6.3
実施例11	77	6.4
実施例16	75	5.9
実施例24	78	6.0
実施例41	76	5.9

## 【0115】

上記の結果から明らかな様に新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールア

ルキル誘導体は優れたN型選択的カルシウムチャンネル阻害活性を有しており、疼痛治療薬をはじめ、N型カルシウムチャンネルが関与する各種疾患の治療薬として有用である。

【0116】

【発明の効果】

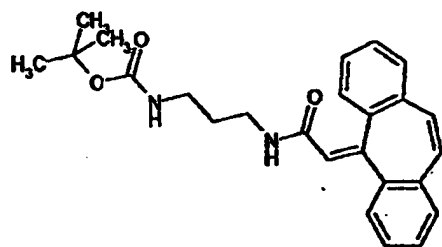
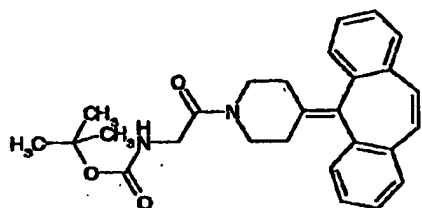
本発明の新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体は選択的にN型カルシウムチャンネル阻害活性を示した。従って本発明の新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体は脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害の改善、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患（progress neurodegenerative disease）の諸症状改善、頭部損傷による神経障害の改善、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛の改善、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛みの改善、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癮禁断症状などの薬物嗜癮禁断症状の治療方法を提供するものである。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 N型カルシウムチャンネルに選択的に拮抗作用を有する新規化合物を提供すること。

【解決手段】 下記式で示されるジアリールアルケン誘導体、その類縁体及びそれらの医薬的に許容しうる塩は、N型カルシウムチャンネル拮抗活性を有し、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤の有効成分として有用である。





出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000000066]

1. 変更年月日 1991年 7月 2日

[変更理由] 住所変更

住 所 東京都中央区京橋1丁目15番1号

氏 名 味の素株式会社

PCT/JP 02/08809

30.08.02

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 20 SEP 2002

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日  
Date of Application:

2002年 1月23日

出 願 番 号  
Application Number:

特願2002-014387

[ST.10/C]:

[JP2002-014387]

出 願 人  
Applicant(s):

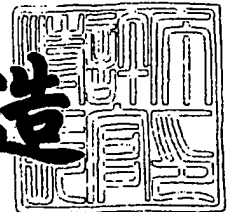
味の素株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2002年 5月27日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2002-3039070

【書類名】 特許願

【整理番号】 Y111211

【提出日】 平成14年 1月23日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 山元 崇

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 丹羽 誠司

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 大谷 佳代

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 大野 誠治

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 小金井 肇

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 岩山 聡

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 高原 章

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 小野 幸胤

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 武田 智子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 藤田 真一

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 茂木 馨子

【特許出願人】

【識別番号】 000000066

【氏名又は名称】 味の素株式会社

【代理人】

【識別番号】 100059959

【弁理士】

【氏名又は名称】 中村 稔

【選任した代理人】

【識別番号】 100067013

【弁理士】

【氏名又は名称】 大塚 文昭

【選任した代理人】

【識別番号】 100082005

【弁理士】

【氏名又は名称】 熊倉 禎男

【選任した代理人】

【識別番号】 100065189

【弁理士】

【氏名又は名称】 穴戸 嘉一

【選任した代理人】

【識別番号】 100096194

【弁理士】

【氏名又は名称】 竹内 英人

【選任した代理人】

【識別番号】 100074228

【弁理士】

【氏名又は名称】 今城 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100084009

【弁理士】

【氏名又は名称】 小川 信夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100082821

【弁理士】

【氏名又は名称】 村社 厚夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100086771

【弁理士】

【氏名又は名称】 西島 孝喜

【選任した代理人】

【識別番号】 100084663

【弁理士】

【氏名又は名称】 箱田 篤

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2001-263718

【出願日】 平成13年 8月31日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008604

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9911474

【プルーフの要否】 要

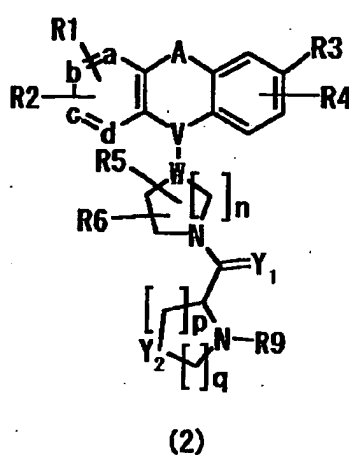
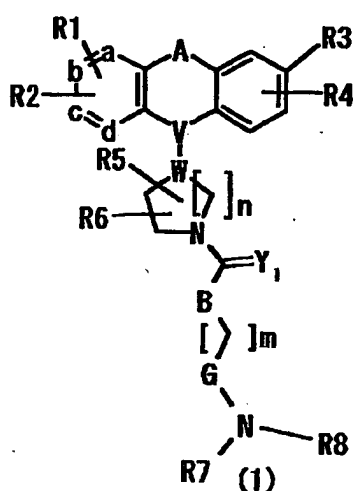
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規ジアリールアルケン誘導体及び新規ジアリールアルキル誘導体

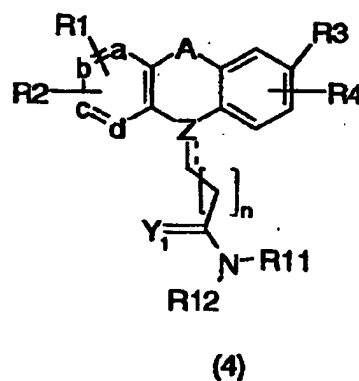
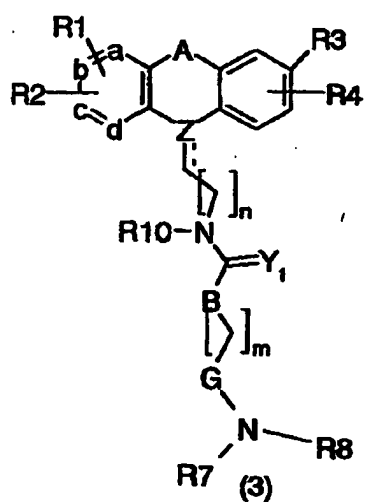
【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)、(2)、(3)又は(4)で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【化1】



【化2】



(式中、Aは  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{CO})-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{18}\text{R}^{19})-$  (ここで  $\text{R}^{17}$  はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $\text{R}^{18}$  及び  $\text{R}^{19}$  はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリールおよび  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$  (ここで  $\text{R}^{15}$  は低級アルキル又はアリールを表す。) から選択される) を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれ独立して  $\text{CR}^1$  あるいは  $\text{CR}^2$  から選択され；

または、a、b、cおよびdのうちの1つはNであり；

各  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^4$  は独立して、H、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$  または  $-\text{SR}^{15}\text{N}(\text{R}^{16})_2$  (ここで  $\text{R}^{14}$  はH、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル基を表し、 $\text{R}^{15}$  は低級アルキル又はアリールを表し、各  $\text{R}^{16}$  は独立してHおよび  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$  から選択され、tは1または2である) から選択され；

$\text{R}^3$  はHを表し；

V-Wは  $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{CH}-\text{CH}$ 、 $\text{CH}-\text{N}$ 、または  $\text{N}-\text{CH}$  を表し；

ZはC、CHまたはNから選択され (ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる) ；

nは0~3を表し、

$\text{R}^5$  及び  $\text{R}^6$  は独立してH、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、低級アルキル、アリールを表し；

または  $\text{R}^5$  及び  $\text{R}^6$  は一緒になって=Oまたは=Sを表し；

$\text{Y}^1$  はOまたはSであり；

Bは  $\text{NR}^{17a}$ 、 $-\text{NR}^{17a}(\text{CH}_2)_v\text{CHR}^{21}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_v-\text{CHR}^{21}-$  を表し (ここでvは0から3を表し、 $\text{R}^{17a}$  はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $\text{R}^{21}$  はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{COOR}^{29}$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$  (ここで  $\text{R}^{29}$ 、 $\text{R}^{30}$  はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、wは0~4を表す)、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す) ；



Gは-(CO)-、-(SO)-、-(SO<sub>2</sub>)-、または共有結合を表し；

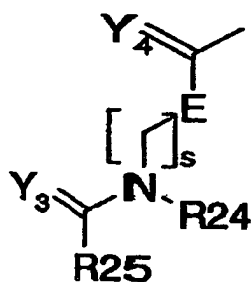
mは0から6を表し；

Y<sup>2</sup>はCまたはSであり；

p及びqはそれぞれ独立に1、2または3から選択され；

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sup>18a</sup>、-(CS)R<sup>18a</sup>、-(CO)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CS)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>（ここでR<sup>18a</sup>はH、低級アルキル、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表し、R<sup>19a</sup>はH、低級アルキル、アリールを表し；またはR<sup>18a</sup>とR<sup>19a</sup>は一緒になってハロゲン、-CF<sub>3</sub>、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す）、-(CO)OR<sup>20</sup>、-(CS)OR<sup>20</sup>（ここでR<sup>20</sup>は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す）または下記一般式（5）で表される基であり；

【化3】



(5)

（式中Y<sup>4</sup>及びY<sup>3</sup>はそれぞれ0又はSを表し；sは0から6を表し；

EはNR<sup>22</sup>、CHR<sup>23</sup>を表し（ここでR<sup>22</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し；R<sup>23</sup>はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、-CH<sub>2</sub>SH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>(CO)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CO)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH<sub>2</sub>)=NH、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

R<sup>24</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R<sup>25</sup>はH、低級アルキル、アリール、-OR<sup>18a</sup>、-(CO)R<sup>18a</sup>、-(CS)R<sup>18a</sup>、-(CO)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CS)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>または-(CS)OR<sup>20</sup>（ここでR<sup>18a</sup>、R<sup>19a</sup>、R

<sup>20</sup>は前述した基を表す)を表す。)

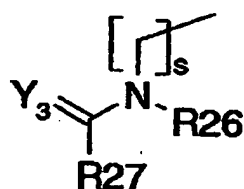
R<sup>9</sup>はH、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sup>18a</sup>、-(CS)R<sup>18a</sup>、-(CO)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CS)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>または-(CS)OR<sup>20</sup> (ここでR<sup>18a</sup>、R<sup>19a</sup>、R<sup>20</sup>は前述した基を表す)を表し;

R<sup>10</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し;

R<sup>11</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し;

R<sup>12</sup>はH、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sup>18a</sup>、-(CS)R<sup>18a</sup>、-(CO)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CS)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>、-(CS)OR<sup>20</sup> (ここでR<sup>18a</sup>、R<sup>19a</sup>、R<sup>20</sup>は前述した基を表す)又は下記一般式(6)で表されるような置換基を表し;

【化4】



(6)

(式中sは1から6を表し;

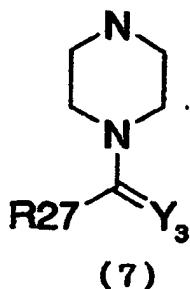
Y<sup>3</sup>は0またはSを表し;

R<sup>26</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し;

R<sup>27</sup>はH、低級アルキル、アリール、-OR<sup>18a</sup>、-(CO)R<sup>18a</sup>、-(CS)R<sup>18a</sup>、-(CO)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CS)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>、-(CS)OR<sup>20</sup> (ここでR<sup>18a</sup>、R<sup>19a</sup>、R<sup>20</sup>は前述した基を表す)を表す);

またはR<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は窒素原子と一緒に下記一般式(7)で表されるような置換基を表す。

【化5】



(ここで $Y^3$ はOまたはSを表し、 $R^{27}$ は前述した基を表する。)

【請求項2】一般式(1)、(2)、(3)及び(4)中、 $V-W$ が $C=C$ 、 $CH-CH$ 、または $N-CH$ で表され； $Z$ はC、CHまたはNから選択され(ただし $Z$ がCのとき点線で表される結合は二重結合となり、 $Z$ がCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる)； $B$ が $NR^{17a}$ 、 $CHR^{21}$ 、 $CH_2CHR^{21}$ で表され(ここで $R^{17a}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $R^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す)； $R^{18a}$ がH、低級アルキル、アリールで表され、 $R^{19a}$ がH、低級アルキル、アリールで表され；または $R^{18a}$ と $R^{19a}$ が一緒になってハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルで表され、 $R^{25}$ 及び $R^{27}$ がそれぞれH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$ で表わされる請求項1記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【請求項3】一般式(1)、(2)、(3)及び(4)中、 $A$ は $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ を表し；

$a$ 、 $b$ 、 $c$ および $d$ はそれぞれCHを表し；

$R^3$ 及び $R^4$ はそれぞれHを表し；

$R^5$ 及び $R^6$ はそれぞれHを表し；

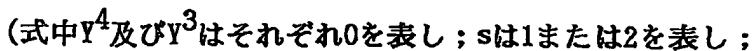
または $R^5$ 及び $R^6$ は一緒になって=Oを表し；

$y^1$  は 0 を表し :

Gは-(CO)-または共有結合を表し；

$p$ 及び $q$ はそれぞれ1を表し:

【化6】



EはCHR<sup>23</sup>を表し（ここでR<sup>23</sup>はHを表す）；

$R^{24}$ はHを表し；

$R^{25}$ は $-(CO)OR^{20}$ を表す) ;

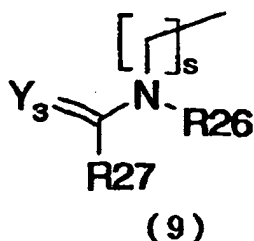
$R^9$ は $-(CO)OR^{20}$ を表し；

$R^{10}$  は  $H$  を表し ;

$R^{11}$  は  $H$  を表し :

$R^{12}$ は下記一般式(9)で表されるような置換基を表し；

【化7】



(式中sは2または3を表し；

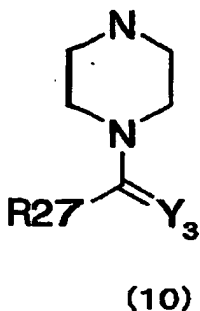
$Y_3$ はOを表し；

$R^{26}$ はHを表し；

$R^{27}$ は $-(CO)OR^{20}$ を表す)

または $R^{11}$ 及び $R^{12}$ が窒素原子と一緒に下記一般式(10)で表されるような置換基を表す請求項2記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【化8】



【請求項4】 一般式(1)中、Aは $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれCHを表し；

$R^1$ 及び $R^2$ はそれぞれHを表し；

$R^3$ 及び $R^4$ はそれぞれHを表し；

V-Wが $\text{C}=\text{C}$ を表し；

nは2を表し；

$R^5$ 及び $R^6$ はそれぞれHを表し；

$Y^1$ はOを表す請求項3記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル

誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【請求項5】 一般式(1)、(2)、(3)及び(4)中、V-WがC=C、CH-CH、またはN-CHで表され； ZはC、CHまたはNから選択され(ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる)； Bが $-(CH_2)_v-CHR^{21}$ を表し(ここでvは2または3を表し、 $R^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す)；  $R^{18a}$ がH、低級アルキル、アリールで表され、 $R^{19a}$ がH、低級アルキル、アリールで表され； または $R^{18a}$ と $R^{19a}$ が一緒になってハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルで表される請求項1記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【請求項6】 一般式(1)中、Aは $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれCHを表し；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ はそれぞれHを表し；

V-WがC=Cを表し；

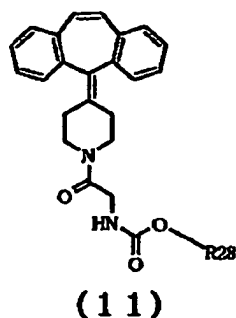
mは0を、nは2を表し；

$Y^1$ は酸素原子を表し、Gは共有結合を表す

$R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ独立にH、低級アルキル、 $-(CO)R^{18a}$ (ここで $R^{18a}$ はH、低級アルキル、アリールを表す)、 $-(CO)OR^{20}$ (ここで $R^{20}$ は炭素数1から12のアルキル基、アリールを表す)で表される請求項5記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【請求項7】 下記一般式(11)で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

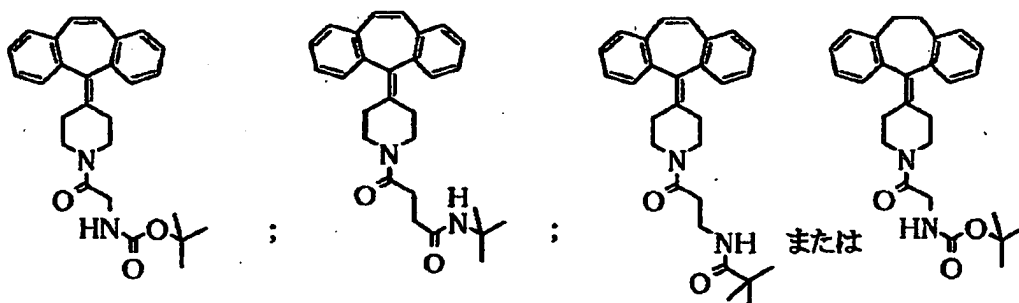
【化9】



(式中、 $R^{28}$ は炭素数1から12のアルキル基または炭素数1から12の環状アルキル基または環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す。)

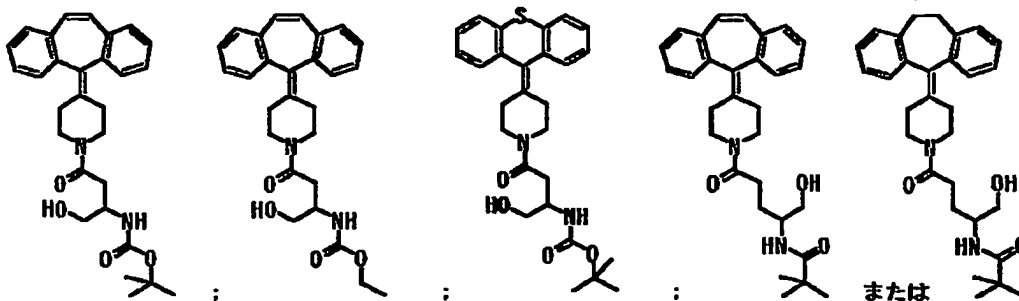
【請求項8】 下記式で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【化10】



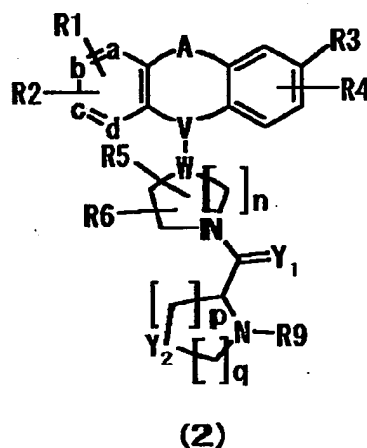
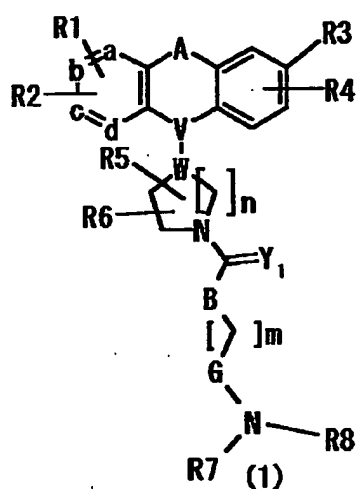
【請求項9】 下記式で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【化11】

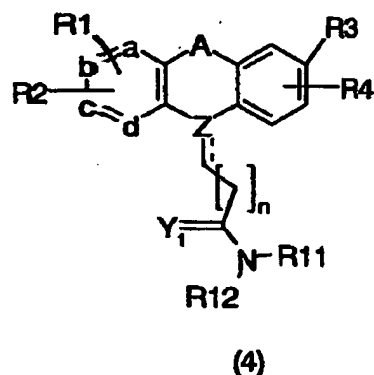
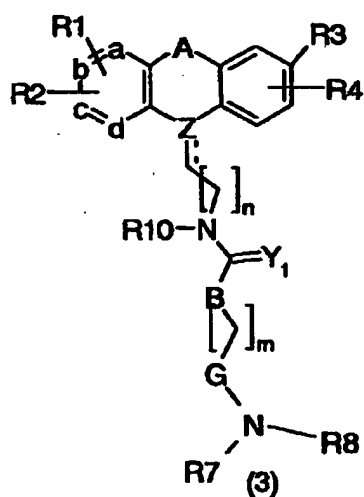


【請求項10】 下記一般式(1)、(2)、(3)又は(4)で表されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらを医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

【化12】



【化13】





(式中、Aは  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{CO})-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{18}\text{R}^{19})-$  (ここで  $\text{R}^{17}$  はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $\text{R}^{18}$  及び  $\text{R}^{19}$  はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリールおよび  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$  (ここで  $\text{R}^{15}$  は低級アルキル又はアリールを表す。) から選択される) を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれ独立して  $\text{CR}^1$  あるいは  $\text{CR}^2$  から選択され；

または、a、b、cおよびdのうちの1つはNであり；

各  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  及び  $\text{R}^4$  は独立して、H、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{COO}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$  または  $-\text{SR}^{15}\text{N}(\text{R}^{16})_2$  (ここで  $\text{R}^{14}$  はH、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル基を表し、 $\text{R}^{15}$  は低級アルキル又はアリールを表し、各  $\text{R}^{16}$  は独立してHおよび  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$  から選択され、tは1または2である) から選択され；

V-Wは  $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{CH}-\text{CH}$ 、 $\text{CH}-\text{N}$ 、または  $\text{N}-\text{CH}$  を表し；

ZはC、CHまたはNから選択され (ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる)

nは0~3を表し、

$\text{R}^5$  及び  $\text{R}^6$  は独立してH、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、低級アルキル、アリールを表し；

または  $\text{R}^5$  及び  $\text{R}^6$  は一緒になって  $=\text{O}$  または  $=\text{S}$  を表し；

$\text{Y}^1$  はOまたはSであり；

Bは  $\text{NR}^{17a}$ 、 $-\text{NR}^{17a}(\text{CH}_2)_v\text{CHR}^{21}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_v-\text{CHR}^{21}-$  を表し (ここでvは0から3を表し、 $\text{R}^{17a}$  はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $\text{R}^{21}$  はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{COOR}^{29}$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$  (ここで  $\text{R}^{29}$ 、 $\text{R}^{30}$  はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、wは0~4を表す)、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す)；

Gは  $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-(\text{SO}_2)-$ 、または共有結合を表し；

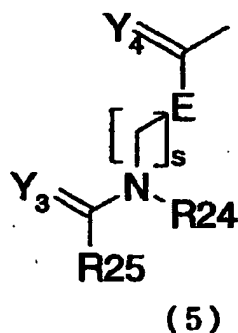
mは0から6を表し；

$Y^2$ はCまたはSであり；

p及びqはそれぞれ独立に1、2または3から選択され；

$R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ （ここで $R^{18a}$ はH、低級アルキル、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表し、 $R^{19a}$ はH、低級アルキル、アリールを表し；または $R^{18a}$ と $R^{19a}$ は一緒になってハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す）、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$ （ここで $R^{20}$ は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基、アリール低級アルキル基を表す）または下記一般式（5）で表される基であり；

【化14】



（式中 $Y^4$ 及び $Y^3$ はそれぞれO又はSを表し；sは0から6を表し；

Eは $NR^{22}$ 、 $CHR^{23}$ を表し（ここで $R^{22}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し； $R^{23}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2S$ 、 $CH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

$R^{24}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{25}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-OR^{18a}$ 、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$ （ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述した基を表す。）を表す。）

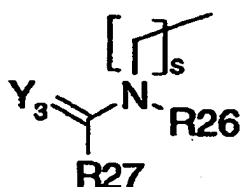
$R^9$ はH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$ （ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述した基を表す）を表し；

$R^{10}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{11}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{12}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$ （ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述した基を表す）又は下記一般式（6）で表されるような置換基を表し；

【化15】



(6)

（式中sは1から6を表し；

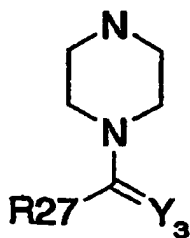
$Y^3$ はOまたはSを表し；

$R^{26}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{27}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-OR^{18a}$ 、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$ （ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述した基を表す）を表す）；

または $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は窒素原子と一緒に下記一般式（7）で表されるような置換基を表す。

【化16】



(7)

(ここで $R^{27}$ は前述した基を表する。)

【請求項11】 一般式(1)、(2)、(3)及び(4)中、 $V-W$ が $C=C$ 、 $CH-CH$ 、または $N-CH$ で表され； $Z$ は $C$ 、 $CH$ または $N$ から選択され(ただし $Z$ が $C$ のとき点線で表される結合は二重結合となり、 $Z$ が $CH$ または $N$ のとき点線で表される結合は単結合となる)； $B$ が $NR^{17a}$ 、 $CHR^{21}$ 、 $CH_2CHR^{21}$ で表され(ここで $R^{17a}$ は $H$ 、低級アルキルおよびアリールを表し、 $R^{21}$ は $H$ 、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す)； $R^{18a}$ が $H$ 、低級アルキル、アリールで表され、 $R^{19a}$ が $H$ 、低級アルキル、アリールで表され；または $R^{18a}$ と $R^{19a}$ が一緒になってハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルで表され、 $R^{25}$ と $R^{27}$ がそれぞれ $H$ 、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$ で表わされる請求項10記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

【請求項12】 請求項2～4、7、8のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらを医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

【請求項13】 請求項5、6、9のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらを医薬的に許容しうる塩を有効

成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

【請求項14】 請求項10記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

【請求項15】 請求項11記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

【請求項16】 請求項2～4、7、8のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

【請求項17】 請求項5、6、9のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

【請求項18】 請求項1記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

【請求項19】 請求項請求項2～4、7、8のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

【請求項20】 請求項5、6、9のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規なジアリールアルケン誘導体及び医薬品としてのジアリールアル

ケン誘導体の使用に関するものである。また、本発明は新規なジアリールアルキル誘導体及び医薬品としてのジアリールアルキル誘導体の使用に関するものである。脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患（progress neurodegenerative disease）、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛み、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状などの病態時にN型カルシウムチャンネルの活性化の関与が示されており、本発明の化合物はそのN型カルシウムチャンネル活性化に対する阻害作用を示し、これにより上記疾患の治療薬として有用な化合物に関する。

【0002】

#### 【従来の技術】

カルシウムチャンネルは現在L、N、P、Q、R、T型サブタイプに分類され、各サブタイプは臓器特異的に分布している。特にN型カルシウムチャンネルは、中枢神経、末梢神経及び副腎髄質細胞に広く分布しており、神経細胞死、血中カテコラミン動態制御、知覚などの感覚制御に関与していることが知られている。

N型カルシウムチャンネルを選択的に阻害するペプチド、オメガコノトキシンGVIAおよびそのオメガコノトキシンMVIIAは脳スライス標本からの興奮性神経伝達物質の放出を抑制し、動物実験においても脳血管障害時の神経細胞壊死の進展を防止することが確認されており、臨床的にN型カルシウムチャンネル阻害作用を持つ化合物は脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患（progress neuro-degenerative disease）、頭部損傷による神経障害の治療に有効であると考えられている。また、オメガコノトキシンMVIIAはホルマリン惹起疼痛、ホットプレート疼痛、末梢神経ニューロパチーによる疼痛等を動物実験で抑制することが確認されていることから

(J. Pharmacol. Exp. Ther. 269 (3) 1117-1123, 1994.; J. Pharmacol. Exp. Ther. 274 (2) 666-672, 1995.)、臨床的に脊髄損傷、糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、神経因性疼痛（例えば帯状疱疹後疼痛、糖尿病性ニューロパチー、局所性複雑疼痛症候群：complex regional pain syndrome、腕神経叢引き抜き損傷、三叉神経痛、脊髄損傷後疼痛、拘束性ニューロパチー、中枢痛、手術後の痛み等が挙げられる。）、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛みに有効であると考えられている。さらに、オメガコノトキシンGVIAは培養交感神経説細胞からのカテコラミン放出、支配神経の電気刺激による摘出血管の収縮反応し、イヌ副腎髓質からのカテコラミン分泌亢進等のを抑制することから、N型カルシウムチャンネル阻害作用を持つ化合物は臨床的に気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患に有効と考えられている (Neuropharmacol. 32, 1141, 1993.)。

#### 【0003】

これまでN型カルシウムチャンネルに選択的に作用する幾つかのペプチド性および非ペプチド性の化合物が開示されているが（例えばWO 9313128、WO 9849144、WO 9901438、WO 9932446）、いずれも実際の薬剤としての使用には至っていない。また、これまでのN型カルシウムチャンネルに作用する化合物はN型以外のカルシウムチャンネルにも作用を示すものがあり (Br. J. Pharmacol. 122 (1) 37-42, 1997.)、例えば降圧作用に非常に関連のあるL型カルシウムチャンネルに対しても拮抗作用を示す化合物はN型カルシウムチャンネル拮抗剤の適応症（脳卒中、神経痛、末期癌や脊髄損傷時の痛み止めなど）には禁忌であった。そのため、N型カルシウムチャンネルに選択的で且つ高活性な拮抗剤が強く望まれていた。さらに最近では患者に対するQOL (Quality of life)の向上が求められており、経口投与可能な薬剤が必要と考えられている。特に、末期癌患者や脊髄損傷患者の鎮痛薬としての適用を考えた時、患者の薬を飲む回数や投与量を減らせるのであれば、さらなるQOLの向上につながる事が考えられる。

しかし、今まで公知になっているN型カルシウムチャンネル拮抗剤は、ペプチドであるが為に消化管で吸収されなかったり、化学的に不安定であるが為に消化管で分解されてしまったりと、この問題を解決するには不十分であった。

一方、種々のジアリールアルケン誘導体やジアリールアルキル誘導体がこれまで報告されている (WO 8803138, WO 9510516, WO 9630363, WO 95631478, US 59 94364, 特開平8-291142)。しかしながら、ここで報告された化合物並びにこれに類似するジアリールアルケン誘導体およびジアリールアルキル誘導体が、選択的N型カルシウムチャンネル阻害作用を有すると記載された文献はなかった。

また、本発明の化合物と類似の構造を持つピペリジン誘導体が特開平8-3135号公報に報告されているが、これらはセロトニンリセプター2を強力に阻害する抗血小板薬であり、そのセロトニン拮抗作用から、虚血性疾患や偏頭痛などの治療に有用であり、またその抗血小板作用から各種虚血性疾患や慢性動脈閉塞症に基づく疼痛などの治療に有効であると記載されているが、本発明で報告された神経細胞に直接作用して上記疾患に対して効果を発揮するN型カルシウムチャンネル拮抗剤とは作用メカニズムが本質的に異なるものである。

また、本発明で報告された化合物と類似の構造を持ち、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、じん麻疹などの疾患に有効なピペリジン誘導体 (特開平8-291142) が報告されているが、これらは抗ヒスタミン、抗ロイコトリエン剤であり、本発明で報告された神経細胞に直接作用して上記疾患に対して効果を発揮するN型カルシウムチャンネル拮抗剤とは作用メカニズムが本質的に異なるものである。

#### 【0004】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、N型カルシウムチャンネルに選択的に拮抗作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、N型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤を提供することを目的とする。



【0005】

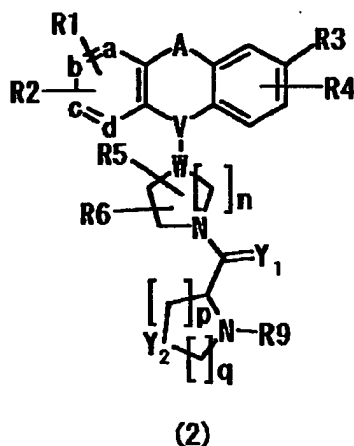
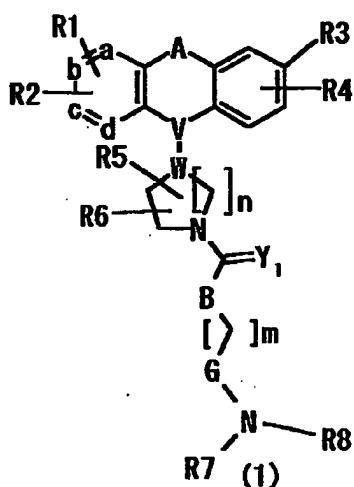
## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決するために、新規のジアリールアルケン誘導体やジアリールアルキル誘導体化合物を種々合成し、そのN型カルシウムチャンネル阻害活性（蛍光色素法で測定）とL型カルシウムチャンネル阻害活性（ラット摘出胸部大動脈標本のECI 拘縮に対する弛緩反応）を調べた結果、ある特定のジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体が優れた選択的N型カルシウムチャンネル拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。本発明に係わる化合物は、経口吸収性を有し、薬効の持続性があり、上記疾患の治療剤に有用である。

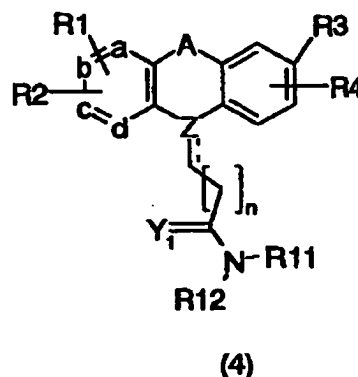
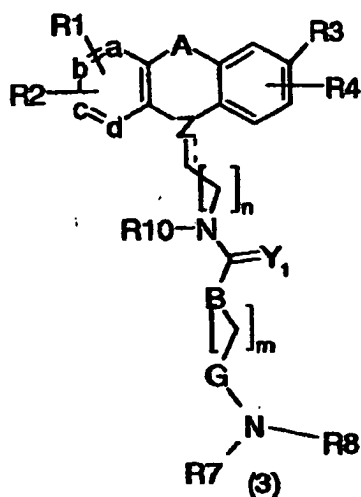
すなわち、本発明は、下記一般式（1）、（2）、（3）又は（4）で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びこれらの医薬的に許容しうる塩、並びにそれらを有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤及び医薬組成物を提供する。

【0006】

【化17】



【化18】



(式中、Aは  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{H}_2)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{CO})-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{18}\text{R}^{19})-$  (ここで $\text{R}^{17}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $\text{R}^{18}$ 及び $\text{R}^{19}$ はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリールおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$  (ここで $\text{R}^{15}$ は低級アルキル又はアリールを表す。) から選択される) を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれ独立して $\text{CR}^1$ あるいは $\text{CR}^2$ から選択され；

または、a、b、cおよびdのうちの1つはNであり；

各 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^4$ は独立して、H、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ または $-\text{SR}^{15}\text{N}(\text{R}^{16})_2$  (ここで $\text{R}^{14}$ はH、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル基を表し、 $\text{R}^{15}$ は低級アルキル又はアリールを表し、各 $\text{R}^{16}$ は独立してHおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ から選択され、tは1または2である) から選択され；

$\text{R}^3$ はHを表し；

V-Wは $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{CH}=\text{N}$ 、または $\text{N}=\text{CH}$ を表し；

ZはC、CHまたはNから選択され (ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる) ；

$n$ は0~3を表し、

$R^5$ 及び $R^6$ は独立してH、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、低級アルキル、アリールを表し；

または $R^5$ 及び $R^6$ は一緒になって=Oまたは=Sを表し；

$Y^1$ はOまたはSであり；

Bは $\text{NR}^{17a}$ 、 $-\text{NR}^{17a}(\text{CH}_2)_v\text{CHR}^{21}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_v-\text{CHR}^{21}-$ を表し（ここで $v$ は0から3を表し、 $R^{17a}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $R^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{COOR}^{29}$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ （ここで $R^{29}$ 、 $R^{30}$ はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 $w$ は0~4を表す）、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

Gは $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-(\text{SO}_2)-$ 、または共有結合を表し；

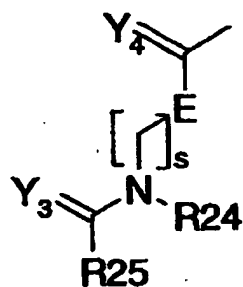
$m$ は0から6を表し；

$Y^2$ はCまたはSであり；

$p$ 及び $q$ はそれぞれ独立に1、2または3から選択され；

$R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、 $-(\text{CO})\text{R}^{18a}$ 、 $-(\text{CS})\text{R}^{18a}$ 、 $-(\text{CO})\text{NR}^{18a}\text{R}^{19a}$ 、 $-(\text{CS})\text{NR}^{18a}\text{R}^{19a}$ （ここで $R^{18a}$ はH、低級アルキル、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表し、 $R^{19a}$ はH、低級アルキル、アリールを表し；または $R^{18a}$ と $R^{19a}$ は一緒になってハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す）、 $-(\text{CO})\text{OR}^{20}$ 、 $-(\text{CS})\text{OR}^{20}$ （ここで $R^{20}$ は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す）または下記一般式（5）で表される基であり；

【化19】



(5)

(式中 $Y^4$ 及び $Y^3$ はそれぞれ0又はSを表し；sは0から6を表し；

Eは $NR^{22}$ 、 $CHR^{23}$ を表し(ここで $R^{22}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し； $R^{23}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す)；

$R^{24}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{25}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-\text{OR}^{18a}$ 、 $-(\text{CO})R^{18a}$ 、 $-(\text{CS})R^{18a}$ 、 $-(\text{CO})N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(\text{CS})N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(\text{CO})\text{OR}^{20}$ または $-(\text{CS})\text{OR}^{20}$ (ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述した基を表す)を表す。)

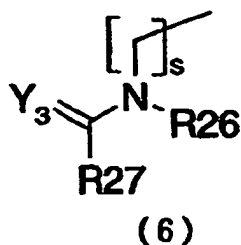
$R^9$ はH、低級アルキル、アリール、 $-(\text{CO})R^{18a}$ 、 $-(\text{CS})R^{18a}$ 、 $-(\text{CO})N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(\text{CS})N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(\text{CO})\text{OR}^{20}$ または $-(\text{CS})\text{OR}^{20}$ (ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述した基を表す)を表し；

$R^{10}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{11}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{12}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-(\text{CO})R^{18a}$ 、 $-(\text{CS})R^{18a}$ 、 $-(\text{CO})N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(\text{CS})N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(\text{CO})\text{OR}^{20}$ 、 $-(\text{CS})\text{OR}^{20}$ (ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述した基を表す)又は下記一般式(6)で表されるような置換基を表し；

【化20】



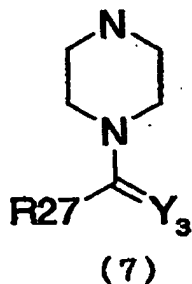
(式中sは1から6を表し；

 $Y^3$ は0またはSを表し； $R^{26}$ はH、低級アルキルおよびアリアルを表し；

$R^{27}$ はH、低級アルキル、アリアル、 $-OR^{18a}$ 、 $(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$ （ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述した基を表す）を表す）；

または $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は窒素原子と一緒に下記一般式（7）で表されるような置換基を表す。

【化21】

(ここで $R^{27}$ は前述した基を表す。)

本発明は、又、上記ジアリアルアルケン誘導体及びジアリアルアルキル誘導体（但し、式（1）、（2）、（3）及び（4）中、 $R^3$ は、 $R^4$ で定義されるのと同じ基を表し、 $R^{20}$ は炭素数1から12のアルキル基、アリアル、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基、アリアル低級アルキル基を表す）、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神

経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤を提供する。さらに上記を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供する。

【0007】

【発明の実施の形態】

本発明に於ける「低級」という語は、炭素数が1～6の基を示している。アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アルキルチオ基、アルカノイル基の成分としてのアルキル基は直鎖若しくは分岐鎖状であることができる。メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基がそのようなアルキル基の例である。これらのうち、炭素数が1～4の基が好ましい。アリアル低級アルキル基は例えばベンジル基等が挙げられる。ヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄等が挙げられる。ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示している。本明細書において、アリアル基は、置換及び無置換のアリアル基を意味し、好ましくはフェニル及び置換されたフェニル基でありハロゲン、アルキル及びアルコキシが特に置換基として考えられる。シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。鎖中にヘテロ原子を含んでも良いシクロアルキル基の例としては、テトラヒドロピラニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基等が挙げられる。

上記一般式(1)、(2)、(3)、(4)においてAで表される基は  $-\text{CH}=\text{C}-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ が好ましく、特に $-\text{CH}=\text{CH}-$ が好ましい。

a、b、cおよびdはそれぞれ独立してCHが好ましい。

$\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ は水素原子が好ましい。

V—Wで表される基は好ましくは $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{CH}-\text{CH}$ 、または $\text{N}-\text{CH}$ から選択され、特に $\text{C}=\text{C}$ が好ましい。

Zで表される基は好ましくはC、CHまたはNから選択され(ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる)、特に好ましくはCである。

nは好ましくは1または2を表し、特に好ましくは2である。

$R^5$ 及び $R^6$ は水素原子が好ましく、または $R^5$ 及び $R^6$ は一緒になって=Oが好ましい。

$Y^1$ は好ましくは酸素原子を表す。

Bで表される基である $NR^{17a}$ 、 $-NR^{17a}(CH_2)_vCHR^{21}-$ の $R^{17}$ としては水素原子が好ましく、 $-NR^{17a}(CH_2)_vCHR^{21}-$ 、 $-(CH_2)_v-CHR^{21}-$ の $R^{21}$ としては水素原子、ヒドロキシメチル基が好ましい。Bとしては $-(CH_2)_v-CHR^{21}$ が特に好ましい。 $v$ は0から3が好ましいが特に2と3が好ましい。

またGで表される基は $-(CO)-$ または共有結合が好ましい。

$m$ は0~6を表し、0から3が好ましい。

p及びqは好ましくはそれぞれ独立に1を表し、 $Y^2$ は炭素原子及び硫黄原子のいずれもが好ましい。

$R^7$ 及び $R^8$ として水素原子、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ が好ましい。ここで $R^{18a}$ は低級アルキルが好ましいが特にメチル基、エチル基、イソプロピル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基が好ましい。 $R^{19a}$ は水素原子、低級アルキル基が好ましく、または $R^{18a}$ と一緒にってシクロアルキルを形成するものが好ましい。 $R^{20}$ としては低級アルキル基が好ましく特にメチル基、エチル基、イソプロピル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基が好ましい。

または $R^7$ 及び $R^8$ として上記一般式(5)で表される基が好ましい。式中sは0~2が好ましく、Eは好ましくは $CHR^{23}$ を表し(ここで $R^{23}$ は好ましくはHを表す)、 $Y^3$ 、 $Y^4$ は好ましくはOを表す; また $R^{24}$ は好ましくはHを表し、 $R^{25}$ は好ましくは $-OR^{18a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ を表す。

$R^9$ として $-(CO)OR^{20}$ が好ましい。

$R^{10}$ は好ましくはHを表し;

$R^{11}$ は好ましくはHを表し;

$R^{12}$ は好ましくは上記一般式(6)で表されるような置換基を表し;

(式中sは好ましくは2または3を表し;  $Y^3$ は好ましくはOを表し;

$R^{26}$ は好ましくはHを表し;  $R^{27}$ は好ましくは $-OR^{20}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ を表す)

または $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は窒素原子と一緒にって上記一般式(7)で表されるような

置換基を表すのが好ましい。(式中、Y3は好ましくは0を表し、R27は好ましくは $-OR^{18a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ を表す)

また不斉炭素原子を有する場合その立体配置は(R)体、(S)体またはそれらの混合物のいずれもが好ましい。

本発明では、これらのうちのうち、Aは $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれCHを表し；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ はそれぞれHを表し；

V-Wは $\text{C}=\text{C}$ を表し；

ZはCかつ点線で表される結合は二重結合を表し；

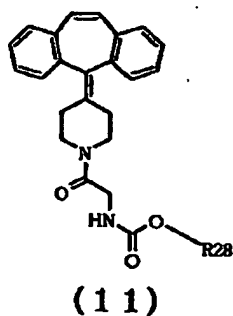
nは2を表し；

$Y^1$ は0を表すのが好ましい。

本発明では、一般式(1)～(4)中、一般式(1)で表される化合物が好ましく、特に上記好ましい基を有する化合物がさらに好ましい。

本発明では、これらのうち、下記一般式(11)で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩がさらに好ましい。

【化22】



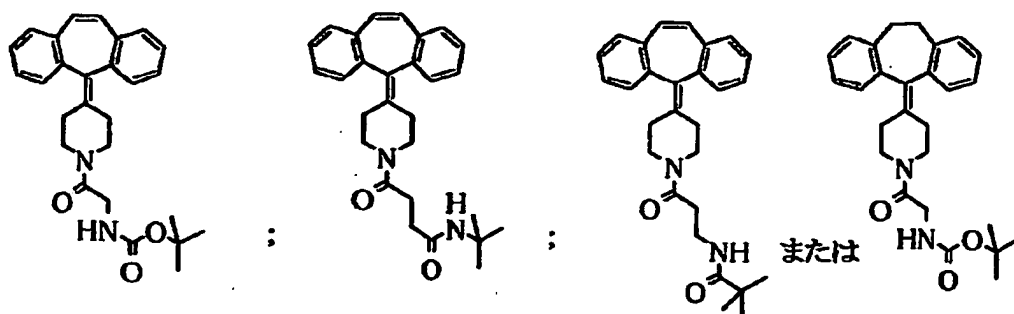
(式中、R28は炭素数1から12のアルキル基または炭素数1から12の環状アルキル基または環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基である。好ましくは分岐アルキル基であり、特に炭素数3～8の分岐アルキル基が好ましい。)

本発明では、又下記式で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアル

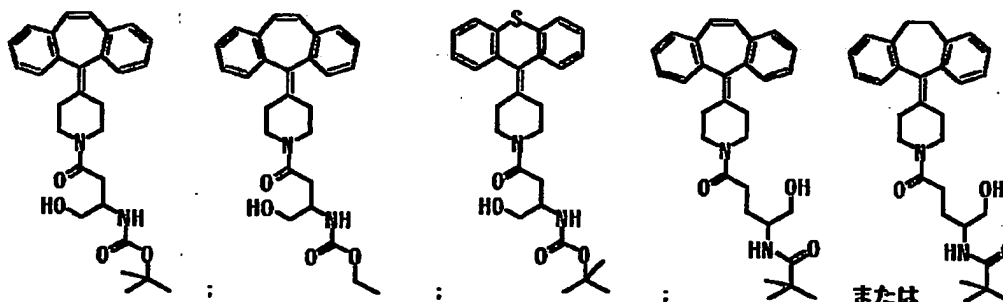


キル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩が好ましい。

【化 23】



【化 24】



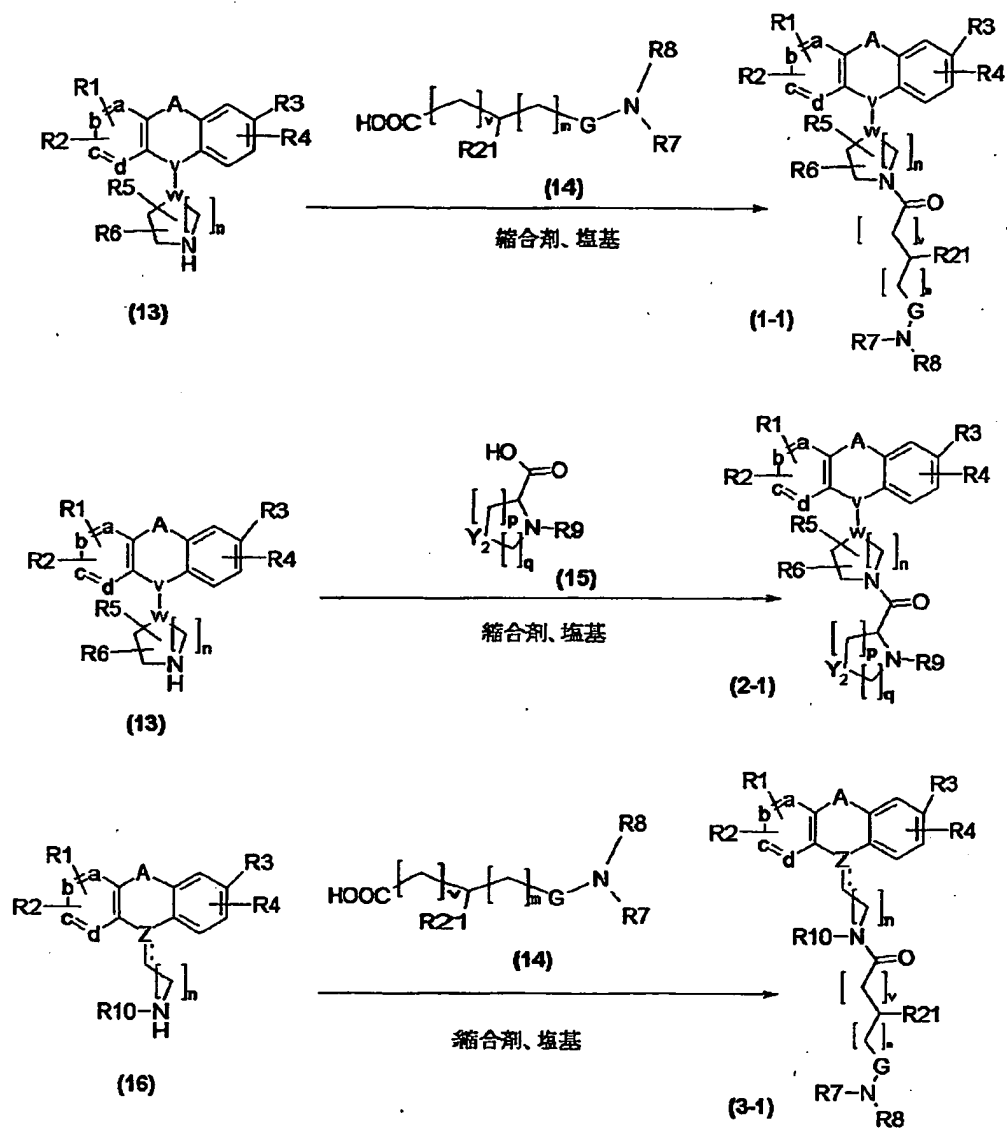
【0008】

本発明のジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体（１）、（２）、（３）および（４）は次に示した方法を用いることにより製造する事ができる。

例えば、一般式（１）および（３）において、 $Y_1$ が酸素原子であり、 $B$ が $-(CH_2)_Y-CHR^{21}$ であり、 $R_5$ と $R_6$ が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体（１－１）および（３－１）、また一般式（２）において、 $Y_1$ が酸素原子であり、 $R_5$ と $R_6$ が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体（２－１）は次の様にして製造することができる。

【0009】

【化25】



## 【0010】

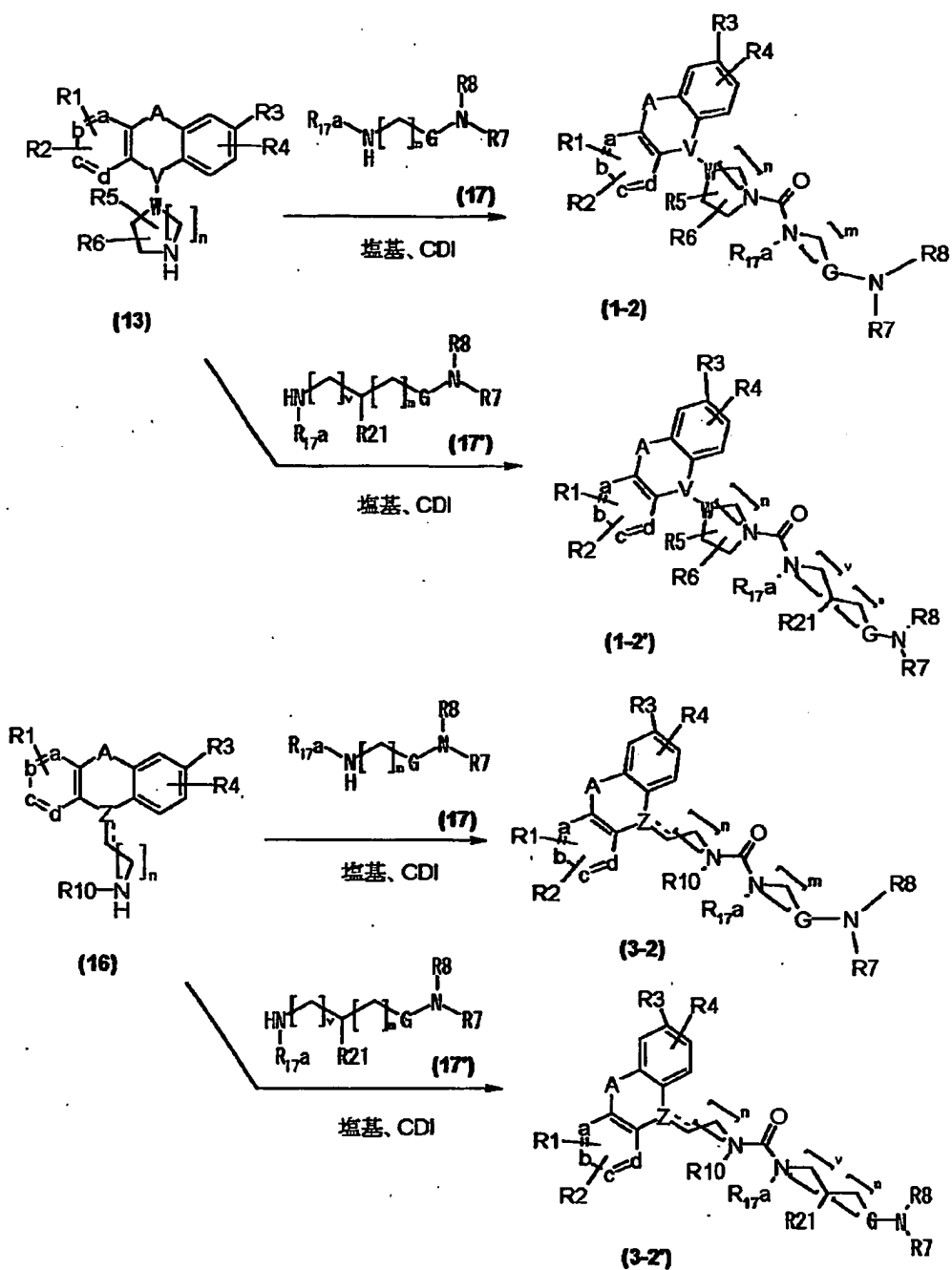
アミン(13)または(16)とカルボン酸(14)または(15)とを例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて縮合し、目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体を得ることができる。このとき、3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)ピロリジンについては[Patent: Fr1522934]にしたがって合成した。また $R^{21}$ がヒドロキシアルキル基である(1-1)、(1-3)は $R^{21}$ に対応するエステルを有する(14)または水酸基を保護した(14)を用いて縮合後エステルを水素化ホウ素リチウム等の還元剤で還元あるいは保護基を脱保護することにより得ることもできる。 $R^{21}$ 中にカルボキシル基を有する(1-1)、(1-3)は $R^{21}$ に対応するエステルを有する(14)を用いて縮合後エステルを例えば水酸化ナトリウム等の塩基を用いて加水分解することによっても得られる。また $R^{21}$ 中に1級または2級アミノ基を有する(1-1)、(1-3)はたとえばtert-ブトキシカルボニル基等でアミノ基を保護した(14)を用いて縮合後酸等によって脱保護することによっても得られる。

## 【0011】

また、一般式(1)および(3)において、 $Y_1$ が酸素原子であり、Bが $NR^{17a}$ 、 $-NR^{17a}(CH_2)_vCHR^{21}-$ であり、R5とR6が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体(1-2)、(1-2')、(3-2)および(3-2')は例えば次の様にして製造することができる。

[0012]

[化26]



[0013]

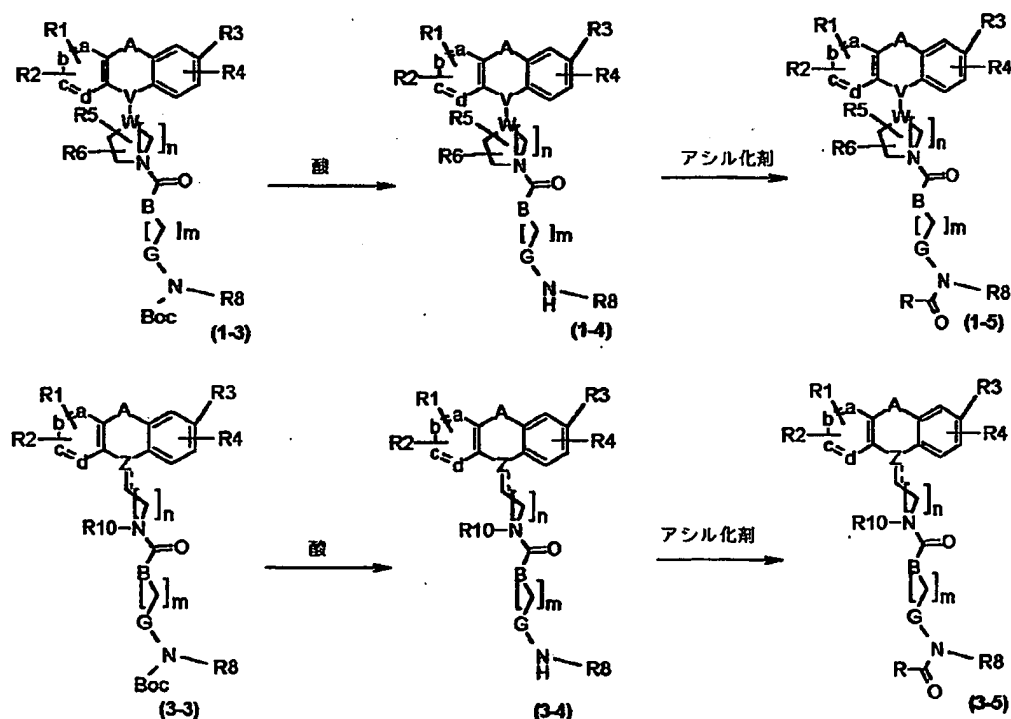
アミン (13) または (16) とアミン (17) または (17') とを例えば  
トリエチルアミン等の塩基存在下、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾ

ール (CDI) と反応させ目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体を得ることができる。また  $R^{21}$  がヒドロキシアリル基である (1-2')、(3-2') は  $R^{21}$  に対応するエステルを有する (17') または水酸基を保護した (17') を用いて縮合後エステルを水素化ホウ素リチウム等の還元剤で還元あるいは保護基を脱保護することにより得ることもできる。

#### 【0014】

(1-3) および (3-3) において、次のように *t*-ブトキシカルボニル基 (Boc 基) が存在している場合、例えばトリフルオロ酢酸、塩酸などの酸を用いて (1-4) および (3-4) のようなアミンとすることができる。これに例えばトリエチルアミンのような塩基の存在下、例えば酸クロライドまたは酸無水物またはクロロ蟻酸エステルまたはカルバミン酸クロライドなどのアシル化剤を用いてアシル化し、(1-5) および (3-5) のようなジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体を得ることができる。

#### 【化 27】



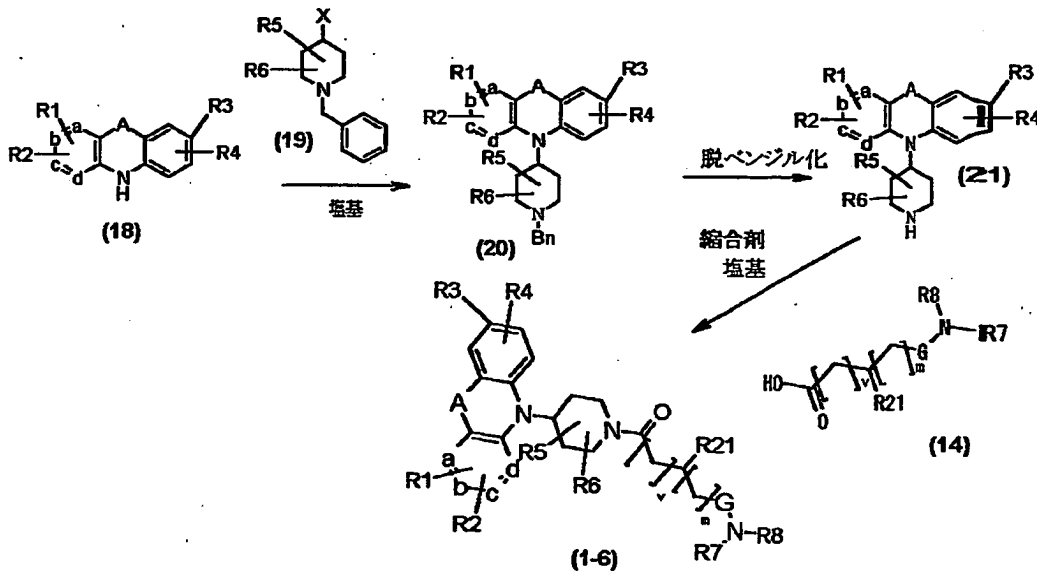
#### 【0015】

また、一般式 (1) において、 $Y_1$  が酸素原子であり、B が  $-(CH_2)_v-CHR^{21}-$  で

あり、V=WがN-Cであり、nが2であり、R5とR6が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリールアルキル誘導体(1-6)は例えば次の様にして製造することができる。ただし、XはI, Br, Clなどのハロゲンまたはメタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどのスルホニルオキシ基を表す。

【0016】

【化28】



【0017】

(18)のようなアニリン誘導体に対し、(19)のようなハロゲン化物またはスルホン酸エステルを例えば水素化ナトリウムまたはリチウムジイソプロピルアミドなどの塩基存在下で反応させると、(20)のような3級アニリン誘導体を得ることができる。この(20)に対し、例えばパラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、ラネーニッケルなどの触媒を用いて脱ベンジル化を行い、(21)のような2級アミンを得ることができる。この2級アミン(21)に対し、例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて(14)のようなカルボン酸と縮合し、目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体を得ることができる。またR<sup>21</sup>がヒドロキシアルキル基である(1-6)はR<sup>21</sup>に対応するエステルを有する(14)ま

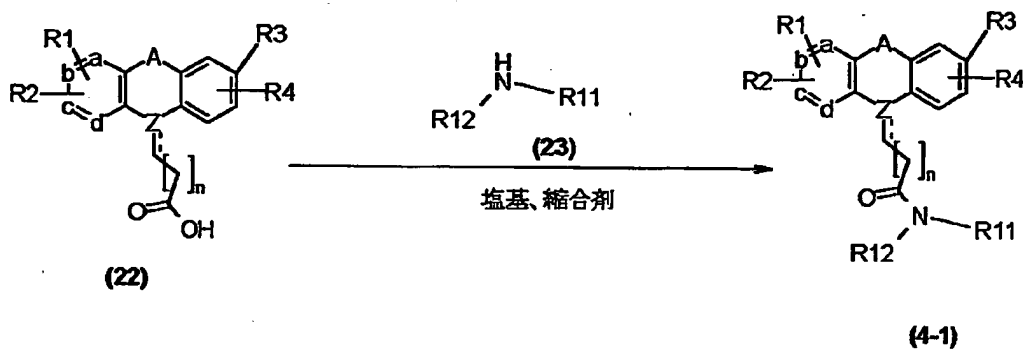
たは水酸基を保護した(14)を用いて縮合後エステルを水素化ホウ素リチウム等の還元剤で還元あるいは保護基を脱保護することにより得ることもできる。

【0018】

また(4)において $Y_1$ が酸素原子の場合、(22)のようなカルボン酸と(23)のようなアミンとを例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて縮合し、目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体(4-1)を得ることができる。

【0019】

【化29】

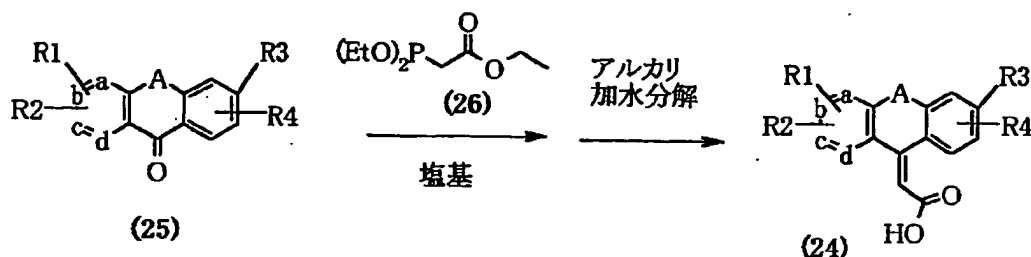


【0020】

(22)のうち、 $Z=C$ 、 $n=0$ の化合物(24)は例えば以下のように合成できる。

【0021】

【化30】



【0022】

例えば、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミドなどの塩基存在下、ケトン (25) をジエチルホスホノ酢酸エチル (26) と縮合させ、目的化合物 (24) を得ることができる。

【0023】

本発明の一般式 (1)、(2)、(3) および (4) で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであれば良く、例えばアンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、モルホリン、ピペリジン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩、塩酸等の無機酸との塩、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸等の有機酸との塩を挙げることができる。

【0024】

一般式 (1)、(2)、(3) および (4) で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、またはデボー剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。例えば錠剤は、本発明の有効成分であるジアリールアルケン誘導体およびジアリールアルキル誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたは磷酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギニン酸、コーンスターチまたは前ゼラチン



化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤と混合することによって得られる。

【0025】

一般式(1)、(2)、(3)および(4)で示される化合物またはその塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤は脳梗塞、脳出血(クモ膜下出血を含む)などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患(progress neurodegenerative disease)、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛み、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状の治療薬に利用できる。

【0026】

上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で $1\mu\text{g}\sim 5\text{g}$ 、非経口投与の場合で $0.01\mu\text{g}\sim 1\text{g}$ を用いる。

【0027】

【実施例】

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

【0028】

実施例1

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 3.00g (10.9mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 2

29 g (13.2 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 3.14 g (16.4 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 122 mg (1.00 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解した。トリエチルアミン 2.20 g (3.04 mmol) を加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで3回抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 4：1～2：1）で精製して表題化合物を得た。

収量 4.29 g (10.2 mmol) 収率 94%

MS (ESI, m/z) 431 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, s), 2.15-2.35 (4H, m), 3.02 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.81-4.01 (3H, m), 5.51 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.38 (8H, m).

【0029】

#### 実施例 2

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩の合成：

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメート 1.40 g (3.25 mmol) を 1, 4-ジオキサン 20 ml に溶解し、4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 12 ml を加えて一晩攪拌した。4規定水酸化ナトリウム水溶液で中和後、溶媒を減圧留去し、飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。酢酸エチル：ヘキサン 1：2の溶液 10 ml を足し、4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 2 ml を加えた。生じた沈殿を濾別後、酢酸エチル：ヘキサン 1：2の溶液で洗浄し、風乾した。さらに減圧下乾燥し、表題化合物を得た。

収量 1.15 g (3.06 mmol) 収率 94%

MS (ESI, m/z) 415 (M+H+DMSO-d<sub>6</sub>)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (フリー体): 2.12-2.36 (4H, m), 2.36 (2H, s), 2.76-3.12

(2H, m), 3.13-3.50 (3H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.12-7.38 (8H, m).

【0030】

### 実施例3

エチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 375 mg (1.00 mmol) をジクロロメタン 3 ml に溶解し、トリエチルアミン 303 mg (3.00 mmol) を加えた後にクロロ蟻酸エチルエステル 130 mg (1.20 mmol) をジクロロメタン 3 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。一晩攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 98:2) で粗精製後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 1:2) で精製して表題化合物を得た。

収量 213 mg (0.528 mmol) 収率 53%

MS (ESI, m/z) 403(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (3H, t), 2.12-2.36 (4H, m), 2.97-3.10 (2H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 3.86-4.02 (3H, m), 4.13 (2H, q), 5.65 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

【0031】

### 実施例4

t-ブチル (1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 100 mg (0.366 mmol)、N-t-ブトキシカルボニル-(L)-ロイシン 109 mg (0.439 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルア

ミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩105mg (0.549mmol)、4-ジメチルアミノピリジン5mg (0.04mmol) をジクロロメタン2mlに溶解し、トリエチルアミン74mg (0.73mmol) を加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 84:16~75:25) で精製して表題化合物を得た。

収量 29.5mg (0.065mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 487(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.84-0.99 (6H, m), 1.23-1.31 (2H, m), 1.41 (9H, d), 1.70 (1H, m), 2.10-2.40 (4H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 3.61 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.28 (1H, d), 6.92 (2H, d), 7.14-7.38 (8H, m).

[0032]

#### 実施例5

(1R)-N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシアミドの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩200mg (0.542mmol) をジクロロメタン1.5mlに溶解し、トリエチルアミン137mg (1.36mmol) を加えた後に (S)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸クロライド86.1mg (0.650mmol) をジクロロメタン0.5mlに溶解したものをゆっくりと加えた。1時間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール 98:2) で粗精製後、シリカゲルクロマトグラフィー (Chromatorex<sup>TM</sup> NH, Fuji Silysia Chemical LTD., ヘキサン: 酢酸エチル 92:8~1:4) で精製して表題化合物を得た。

収量 154mg (0.362mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 427 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.73 (1H, m), 1.04-1.19 (7H, m), 1.36 (1H, m), 2.12-2.

36 (4H, m), 2.96-3.12 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.80-4.16 (3H, m), 6.65 (1H, bs), 6.92 (2H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.21-7.40 (6H, m).

【0033】

#### 実施例 6

(1R)-N-{2-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキシエチル}-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボキシアミドの合成:

(1R)-N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキシエチル}-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボキシアミド 72.8 mg (0.171 mmol) にエタノール 10 ml 中パラジウム炭素 (10% w/v) 72.8 mg を加え、水素ガス雰囲気中 4.0 MPa で一晩攪拌した。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 67.1 mg (0.157 mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 429(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.75 (1H, dd), 1.05-1.41 (7H, m), 1.37 (1H, dd), 2.30-2.51 (4H, m), 2.35-2.82 (2H, m), 3.09-3.24 (2H, m), 3.31-3.46 (2H, m), 3.48-3.60 (1H, m), 4.00-4.19 (3H, m), 6.68 (1H, br s), 7.00-7.04 (2H, m), 7.04-7.18 (6H, m).

【0034】

#### 実施例 8

N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキシエチル}-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキシエタンアミン塩酸塩 100 mg (0.271 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 82.3 mg (0.813 mmol) を加えた。ピバリン酸クロライド 39.2 mg (0.325 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。30分

間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 9：1～3：1）で精製して表題化合物を得た。

収量 62.9mg (0.152mmol) 収率 56%

MS (ESI, m/z) 415 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.21 (9H, s), 2.14-2.35 (4H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 3.40-3.53 (1H, m), 3.88-4.09 (3H, m), 6.83 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.12-7.22 (2H, m), 7.22-7.40 (6H, m).

【0035】

#### 実施例9

N-(t-ブチル)-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタンアミドの合成:

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸100mg (0.268mmol)、t-ブチルアミン23.5mg (0.321mmol)、4-ジメチルアミノピリジン3mg (0.03mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩77.1mg (0.402mmol)をジクロロメタン1mlに溶解しトリエチルアミン35.2mg (0.348mmol)を加えて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 2：1～4：6）で精製し、表題化合物を得た。

収量 33.3mg (0.078mmol) 収率 29%

MS (ESI, m/z) 429 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (9H, s), 2.08-2.36 (4H, m), 2.41 (2H, t), 2.50-2.71 (2H, m), 2.24-2.96 (2H, m), 3.58 (1H, m), 3.93 (1H, m), 5.77 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.38 (8H, m).

【0036】

#### 実施例10

N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2-メチル-1-プロパンアミン塩酸塩の合成:

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル(イソブチル)カルバメート128.5mg(0.264mmol)を1,4-ジオキサン1mlに溶解し、4規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液0.5mlを加えて一晚攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 89:11~65:35)で精製した。溶媒を減圧下留去後、ジエチルエーテル2mlに溶解し、4規定塩酸/酢酸エチル溶液を加えて生じた沈殿を濾取、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥させて表題化合物を得た。

収量 102.6mg(0.242mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 387 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.08 (6H, d), 2.10-2.40 (5h, m), 2.70-3.10 (4H, m), 3.41 (1H, br s), 3.69-4.10 (3H, m), 6.92 (2H, s), 7.10-7.21 (2H, m), 7.23-7.39 (6H, m), 9.03 (1H, br s), 9.68 (1H, br s).

【0037】

#### 実施例11

N-{3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

#### 工程1

N-(2,2-ジメチルプロパノイル)-β-アラニンの合成:

3-アミノプロピオン酸メチル塩酸塩558mg(4.03mmol)を1規定水酸化ナトリウム水溶液20mlに溶解させ、すぐにピバリン酸クロライド362mg(3.00mmol)を加えて4時間攪拌した。2規定塩酸水溶液15mlを加え、酢酸エチルで3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 173mg(0.929mmol) 収率 23%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, s), 2.60 (2H, t), 3.51 (2H, q), 6.34 (1H, br s)

).

【0038】

## 工程2

N- {3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -3-オキソプロピル} -2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジン 275 mg (1.01 mmol)、N- (2, 2-ジメチルプロパノイル) -β-アラニン 90.0 mg (0.480 mmol)、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 193 mg (1.01 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 6 mg (0.05 mmol) をジクロロメタン 3 ml に溶解した。トリエチルアミン 152 mg (1.50 mmol) を加えて3時間攪拌する。シリカゲルクロマトグラフィー (Chromatorex<sup>TM</sup> NH, Fuji Silysia Chemical LTD.、ヘキサン: 酢酸エチル 89: 11 ~ 7: 3) で粗精製し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 2: 3 ~ 1: 4) で精製して表題化合物を得た。

収量 147 mg (0.343 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 429 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.16 (9H, s), 2.11-2.36 (4H, m), 2.48 (2H, q), 2.94-3.12 (2H, m), 3.52 (3H, q), 3.84-4.00 (1H, m), 6.62 (1H, t), 6.92 (2H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.22-7.38 (6H, m).

【0039】

## 実施例12

N- {2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエチル} -3, 3-ジメチルブタンアミドの合成:

2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエタンアミン塩酸塩 80.0 mg (0.217 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 75.9 mg (0.



750 mmol) を加えた。3, 3-ジメチルブタン酸クロライド 35.1 mg (0.260 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。30 分間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 93: 7 ~ 3: 1) で精製して表題化合物を得た。

収量 80.1 mg (0.187 mmol) 収率 86%

MS (ESI, m/z) 429 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.03 (9H, s), 2.12 (2H, s), 2.15-2.39 (4H, m), 2.96-3.11 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 3.88-4.13 (3H, m), 6.49 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.21 (2H, m), 7.21-7.41 (6H, m).

【0040】

#### 実施例 13

イソプロピル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 80.0 mg (0.217 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 75.9 mg (0.750 mmol) を加えた。クロロ蟻酸イソプロピルエステル 31.9 mg (0.260 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。30 分間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 93: 7 ~ 3: 1) で精製して表題化合物を得た。

収量 38.6 mg (0.093 mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 417 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.23 (6H, d), 2.12-2.48 (4H, m), 2.92-3.11 (2H, m), 3.36-3.53 (1H, m), 3.83-4.09 (3H, m), 4.90 (1H, m), 5.59 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

【0041】

#### 実施例 14

N-(3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル)-2, 2-ジメチル-1-プロパ

ンアミン塩酸塩の合成：

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル(ネオペンチル)カルバメート184.1mg(0.357mmol)に4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液5mlを加え、1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテル5mlを加えて4規定塩酸/酢酸エチル溶液1mlを入れ、生じた沈殿を濾取、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥させて表題化合物を得た。

収量 149mg(0.357mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 415 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (9H, s), 2.14-2.43 (4H, m), 2.52 (2H, s), 2.62-3.37 (6H, m), 3.52 (1H, m), 3.95 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.12-7.24 (2H, m), 7.26-7.40 (6H, m), 9.05 (1H, br s), 9.55 (1H, br s).

【0042】

実施例15

N-( (1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチル)-1-アゼパンカルボキシアミド合成：

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン100mg(0.366mmol)、N-t-アゼパンカルボキシアミド-(L)-ロイシン124mg(0.439mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩105g(0.549mmol)、4-ジメチルアミノピリジン5mg(0.04mmol)をジクロロメタン2mlに溶解した。トリエチルアミン74mg(0.73mmol)を加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル 4：1～65：35)で粗精製後、再度シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル 3：1)で精製して表題化合物を得た。

収量 98.9mg(0.194mmol) 収率 53%

MS (ESI,  $m/z$ ) 512 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.54-1.02 (6H, m), 1.23-1.82 (11H, m), 2.10-2.25 (4H, m), 3.00 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.39 (4H, m), 3.65 (1H, m), 3.3 (1H, m), 4.90 (1H, m), 5.21 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.15-7.39 (8H, m).

【0043】

#### 実施例16

t-ブチル 2-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメート 400mg (0.930mmol) にエタノール5ml 中パラジウム炭素(10%w/v) 400mg を加え、水素ガス雰囲気中3.9MPaで一晩攪拌した。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 397g (0.918mmol) 収率 99%

MS (ESI,  $m/z$ ) 433 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (9H, s), 2.29-2.50 (4H, m), 2.77-2.92 (2H, m), 3.08-3.21 (2H, m), 3.31-3.45 (2H, m), 3.45-3.56 (1H, m), 3.87-4.10 (3H, m), 5.56 (1H, br s), 7.00-7.07 (2H, m), 7.09-7.20 (6H, m).

【0044】

#### 実施例17

t-ブチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]エチルカルバメートの合成:

4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジン500mg (1.79mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩515mg (2.69mmol) をジクロロメタン5ml に懸濁させ、N-t-ブトキシカルボニルグリシン415mg (2.15mmol)、トリエチルアミン362mg (3.58mmol)、4-ジメチルアミノピリジン22mg (0.18mmol) を加えた。一晩攪拌の後、飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 98：2）で粗精製後、薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 15：1）で精製して表題化合物を得た。

収量 43.1 mg (0.100 mmol) 収率 5.6%

MS (ESI,  $m/z$ ) 437 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, s), 2.50-2.64 (2H, m), 2.68-2.81 (2H, m), 2.92-3.14 (2H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 3.85-4.10 (2H, m), 4.13-4.24 (1H, m), 5.53 (1H, br s), 7.16-7.32 (6H, m), 7.48-7.54 (2H, d).

【0045】

#### 実施例18

エチル 2-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

エチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメート 105 mg (0.261 mmol) にエタノール 3 ml 中パラジウム炭素 (10% w/v) 100 mg を加え、水素ガス雰囲気中 3.6 MPa で一晚攪拌した。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 101.8 mg (0.252 mmol) 収率 97%

MS (ESI,  $m/z$ ) 405 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (3H, t), 2.30-2.52 (4H, m), 2.75-2.92 (2H, m), 3.08-3.23 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.45-3.58 (1H, m), 3.90-4.20 (5H, m), 5.68 (1H, br s), 6.98-7.07 (2H, m), 7.07-7.21 (6H, m).

【0046】

#### 実施例19

エチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]エチルカルバメートの合成:

#### 工程1

2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-  
-オキソエタンアミン塩酸塩の合成:

t-ブチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-  
-1-ピペリジニル] エチルカルバメート 135 mg (0.297 mmol) を  
ジオキサン 2 ml に溶解し、4 規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 2 ml を加え  
て一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和後、酢酸エチルで  
2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。ジク  
ロロメタン 2 ml を足し、4 規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 2 ml を加える  
。生じた沈殿を濾別後、ジクロロメタンで洗浄し、風乾した。さらに減圧下乾燥  
し、表題化合物を得た。

収量 72.4 mg (0.195 mmol) 収率 66%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.40-2.54 (2H, m), 2.57-2.80 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.  
34-3.75 (1H, m), 3.80-3.96 (3H, m), 7.22-7.48 (6H, m), 7.57 (2H, d), 8.1  
6 (3H, br s).

【0047】

## 工程2

エチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-  
-ピペリジニル] エチルカルバメートの合成:

2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-  
-オキソエタンアミン塩酸塩 50 mg (0.134 mmol) をジクロロメタン  
に溶解し、トリエチルアミン 41 mg (0.405 mmol) を加えた後クロロ  
蟻酸エチルエステル 17.5 mg (0.161 mmol) をジクロロメタン 0.  
5 ml に溶解したものを加えた。15分攪拌の後、薄層シリカゲルクロマトグラ  
フィー (ヘキサン: 酢酸エチル 85:100) で精製し、表題化合物を得た。

収量 36.7 mg (0.0897 mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 409 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (3H, t), 2.48-2.64 (2H, m), 2.68-2.82 (2H, m), 2.  
92-3.16 (2H, m), 3.51-3.64 (1H, m), 3.90-4.24 (5h, m), 5.67 (1H, br s),  
7.22-7.33 (6H, m), 7.51 (2H, d).

## 【0048】

## 実施例20

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン50mg (0.183mmol) をジクロロメタン1mlに溶解し、N-t-ブトキシカルボニル-3-アミノプロピオン酸41.5mg (0.219mmol)、4-ジメチルアミノピリジン2mg (0.018mmol)、トリエチルアミン37mg (0.366mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩52.6mg (0.274mmol)を加えて一晩攪拌した。薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 2:3)で精製し、表題化合物を得た。

収量 72.3mg (0.163mmol) 収率 89%

MS (ESI, m/z) 445 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.49 (3H, s), 2.12-2.36 (4H, m), 3.86-3.36 (4H, m), 3.52-3.28 (1H, m), 3.85-4.08 (1H, m), 4.40-4.58 (1H, d), 4.69-4.83 (1H, d), 5.16 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.22-7.39 (6H, m).

## 【0049】

## 実施例21

t-ブチル (4S)-4-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-1,3-チアゾリジン-3-カルボキシレートの合成:

N-t-ブトキシカルボニル-3-アミノプロピオン酸のかわりに3-(t-ブトキシカルボニル)-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸を用いて実施例20と同様に反応、精製を行った。

収量 70.8mg (0.145mmol) 収率 79%

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.29-1.52 (9H, m), 2.10-2.50 (4H, m), 2.70-3.45 (4H, m), 3.51-3.76 (1H, m), 3.82-4.07 (1H, m), 4.47 (1H, d), 4.75 (1H, d), 4.8

2-5.23 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.17 (2H, d), 7.20-7.40 (6H, m).

【0050】

## 実施例 22

t-ブチル (2R)-2-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-1-ピロリジンカルボキシレート

の合成：  
4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 100 mg (0.366 mmol)、N-t-ブトキシカルボニル-L-プロリン 94.0 mg (0.439 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 4 mg (0.036 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 105.2 mg (0.548 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 74 mg (0.731 mmol) を加えて 3 時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 1：1）で精製し、表題化合物を得た。

収量 155.8 mg (0.331 mmol) 収率 91%

MS (ESI, m/z) 471 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.26-1.52 (9H, m), 1.60-2.53 (8H, m), 2.80-3.26 (2H, m), 3.28-3.71 (3H, m), 3.77-4.10 (1H, m), 4.46-4.72 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.11-7.40 (8H, m).

【0051】

## 実施例 23

t-ブチル 2-[3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピロリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成：

3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピロリジン 94.0 mg (0.36 mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 83.7 mg (0.44 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 103.8 mg (0.54 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 4.4 mg (0.04 mmol)

をジクロロメタン1 mlに溶解した。トリエチルアミン72.8 mg (0.72 mmol)を加えて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 88：12～5：1）で精製して表題化合物を得た。

収量 97.9 g (0.217 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 419 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, s), 2.48-2.67 (1H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.20-3.39 (3H, m), 3.58-4.00 (4H, m), 4.30 (1H, t), 5.45 (1H, br s), 7.00-7.24 (8H, m).

【0052】

#### 実施例24

t-ブチル 2-(4-ジベンゾ[b, e]チエピン-11(6H)-イリデン-1-ピペリジニル)-2-オキソエチルカルボキシレート の合成:

4-ジベンゾ[b, e]チエピン-11(6H)-イリデン-1-ピペリジン 88.0 mg (0.30 mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 69.6 mg (0.36 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 86.3 g (0.45 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 3.7 mg (0.03 mmol) をジクロロメタン1 mlに溶解した。トリエチルアミン60.7 mg (0.60 mmol)を加えて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 88：12～5：1）で精製して表題化合物を得た。

収量 115.8 g (0.257 mmol) 収率 86%

MS (ESI, m/z) 451 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, s), 2.09-2.20 (2H, m), 2.38-2.61 (2H, m), 3.10-3.52 (4H, m), 3.34-4.08 (3H, m), 4.86 (1H, d), 5.52 (1H, br s), 6.96-7.16 (5H, m), 7.20-7.35 (3H, m).

【0053】

#### 実施例25

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルホルムアミド の合成:



2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩150mg (0.406mmol)、2,2-ジメチル-1-ヨードプロパン80.5mg (0.406mmol)、炭酸カリウム84.3mg (0.610mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、120℃で一晩撹拌した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 9:1~2:3)で精製して表題化合物を得た。

収量 18.8mg (0.052mmol) 収率 13%

MS (ESI, m/z) 359 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.14-2.38 (4H, m), 2.96-3.12 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.88-4.18 (3H, m), 6.76 (1H, br s), 6.93 (2H, s), 7.10-7.42 (8H, m), 8.25 (1H, s).

【0054】

#### 実施例26

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル(イソブチル)カルバメートの合成:

#### 工程1

N-(t-ブトキシカルボニル)-N-イソブチルグリシンの合成:

イソブチルアミン366mg (5.01mmol)、トリエチルアミン1.52g (15.0mmol)を水10ml中に溶解し、プロモ酢酸695mg (5.00mmol)を加えて1時間撹拌した。さらに、ジ(t-ブチル)ジカーボネート1.63g (7.50mmol)の1,4-ジオキサン5ml溶液を加え、さらに1時間撹拌した。1規定水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、ジクロロメタンで2回抽出する。さらに、水層に1規定塩酸水溶液11mlを加え、ジクロロメタンで3回抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 829.1mg (3.58mmol) 収率 72%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (6H, d), 1.45 (9H, d), 1.83 (1H, m), 3.09 (2H, t),

3.93 (2H, d).

【0055】

## 工程2

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル(イソブチル)カルバメートの合成:

N-(t-ブトキシカルボニル)-N-イソブチルグリシン178mg (0.768mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a, d]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン150mg (0.549mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩210mg (1.10mmol)、4-ジメチルアミノピリジン6mg (0.05mmol)をジクロロメタン2mlに溶解した。トリエチルアミン139mg (1.37mmol)を加えて1時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 95:5~4:1)で精製して表題化合物を得た。

収量 222.1mg (0.456mmol) 収率 83%

MS (ESI, m/z) 487 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (6H, d), 1.44 (9H, d), 1.85 (1H, m), 2.10-2.48 (4H, m), 3.42-3.40 (4H, m), 3.49 (1H, br s), 3.72-4.34 (3H, m), 6.92 (2H, s), 7.12-7.38 (8H, m).

【0056】

## 実施例27

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル(メチル)カルバメートの合成:

N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン83.1mg (0.439mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a, d]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン100mg (0.366mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩105mg (0.549mmol)、4-ジメチルアミノピリジン5mg (0.04mmol)をジクロロメタン

1. 5 ml に溶解した。トリエチルアミン 74.0 mg (0.732 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 89:11~65:35) で精製して表題化合物を得た。

収量 102 mg (0.229 mmol) 収率 63%

MS (ESI,  $m/z$ ) 445 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, d), 2.12-2.37 (4H, m), 2.91 (3H, s), 2.95-3.12 (2H, m), 3.49 (1H, br s), 3.82-4.18 (3H, m), 6.93 (2H, s), 7.14-7.36 (8H, m).

【0057】

#### 実施例 28

N-(t-ブチル)-N'-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}ウレアの合成:

1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール 89.2 mg (0.55 mmol)、トリエチルアミン 25.3 mg (0.25 mmol) をテトラヒドロフラン 2.5 ml に溶解させ、t-ブチルアミン 36.6 mg (0.50 mmol) をテトラヒドロフラン 1 ml に溶かしたものをアルゴン気流下 0℃ でゆっくりと加えた。1 時間攪拌の後、2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 110.7 mg (0.30 mmol) およびトリエチルアミン 30.3 mg (0.30 mmol) をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解させたものをゆっくりと加えた。2 時間攪拌後、減圧下溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 85:15~3:2) で精製して表題化合物を得た。

収量 70.7 mg (0.165 mmol) 収率 66%

MS (ESI,  $m/z$ ) 430 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.31 (9H, s), 2.10-2.35 (4H, m), 2.03-3.10 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.84-4.10 (3H, m), 4.56 (1H, br s), 5.30 (1H, s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.24 (2H, m), 7.27-7.7.27 (6H, m).

【0058】

## 実施例29

t-ブチル 2-({2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキシエチル}アミノ)-2-オキシエチルカルバメートの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキシエタンアミン塩酸塩 35.0 mg (0.095 mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 19.7 mg (0.114 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 27.2 mg (0.142 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 1 mg (0.01 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解した。トリエチルアミン 19.2 mg (0.190 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 7:3~3:7) で精製して表題化合物を得た。

収量 31.8 mg (0.065 mmol) 収率 69%

MS (ESI, m/z) 488 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, s), 2.12-2.38 (4H, m), 2.94-3.11 (2H, m), 3.38-3.52 (2H, m), 3.85 (2H, d), 3.91-4.10 (3H, m), 5.06 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.00 (1H, br s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.22-7.39 (6H, m).

【0059】

## 実施例30

t-ブチル 3-({2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキシエチル}アミノ)-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキシエタンアミン塩酸塩 35.0 mg (0.095 mmol)、N-t-ブトキシカルボニルアラニン 21.5 mg (0.114 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 27.2 mg (0.142 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 1 mg (0.01 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解する。トリエチルアミン 19

2 mg (0.190 mmol) を加えて1時間攪拌する。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 7：3～3：7）で精製して表題化合物を得た。

収量 32.5 mg (0.065 mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 502 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, s), 2.12-2.38 (4H, m), 2.45 (2H, t), 3.04 (2H, m), 3.32-3.51 (3H, m), 3.87-4.10 (3H, m), 5.14 (1H, br s), 6.59 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.13-7.40 (8H, m).

【0060】

### 実施例31

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル（ネオペンチル）カルバメートの合成：

2, 2-ジメチルプロピルアミン872 mg (10.0 mmol) をエタノール10 ml に溶解し、ナトリウムエトキシド34.0 mg (0.50 mmol)、エチルアクリル酸1.00 g (10.0 mmol) を加えて一晩攪拌した。水を1 ml 加えて有機溶媒を減圧下留去し、ジ(t-ブチル)ジカーボネート2.62 g (12.0 mmol) と1規定水酸化ナトリウム水溶液25 ml を加えて3時間30分間攪拌した。ジクロロメタンで2回抽出した後、水層を1規定塩酸水溶液で中和し、ジクロロメタンで3回抽出して、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。これをジクロロメタン2 ml に溶解し、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン145 mg (0.531 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩122 mg (0.637 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン6 mg (0.05 mmol) を加えた。さらにトリエチルアミン107.5 mg (1.06 mmol) を加えて2時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 89：11～4：1）で精製して表題化合物を得た。

収量 233 mg (0.452 mmol) 収率 85%

MS (ESI, m/z) 515 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.91 (9H, s), 1.43 (9H, s), 2.10-2.40 (4H, m), 2.48-2.71 (2H, m), 2.94-3.21 (4H, m), 3.49 (2H, t), 3.62 (1H, m), 3.85-3.98 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.14-7.23 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

[0061]

### 実施例 32

t-ブチル 2-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

5-(4-ピペリジニル)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン 60.0 mg (0.216 mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 50.0 mg (0.258 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 62.1 mg (0.324 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 3 mg (0.03 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解した。トリエチルアミン 43.7 mg (0.432 mmol) を加えて1時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 89:11~65:35) で精製して表題化合物を得た。

収量 81.1 mg (0.186 mmol) 86%

MS (ESI, m/z) 436 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, s), 1.60-1.77 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.77 (2H, br s), 3.15 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.38-3.60 (3H, m), 3.80-4.02 (3H, m), 4.20 (1H, m), 5.50 (1H, br s), 6.93-7.00 (2H, m), 7.05-7.15 (6H, m).

[0062]

### 実施例 33

t-ブチル (1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチル(メチル)カルバメートの合成:

ジクロロメタン 10 ml 中 t-ブトキシカルボニル-N-メチル-L-ロイシン

389 mg (1.59 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩311 mg (1.62 mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン416 mg (1.52 mmol)、トリエチルアミン0.22 ml (1.59 mmol)を室温で1晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 368 mg (0.74 mmol) 収率 48%

MS (ESI, m/z) 501 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.86-0.98 (6H, dd), 1.34-1.65 (10H, m), 2.03-2.38 (4H, m), 2.64-2.84 (3H, m), 2.88-4.18 (6H, m), 4.78-5.12 (1H, m), 6.90-6.94 (2H, m), 7.11-7.38 (8H, m).

【0063】

#### 実施例34

N-((1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチル)-N-メチルアミン 塩酸塩の合成:

t-ブチル (1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチル(メチル)カルバメート344 mg (0.69 mmol)を1,4-ジオキサン2 mlに溶解し4規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液4 mlを加えた。室温で5時間攪拌後減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 301 mg (0.69 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 401 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.86-1.04 (6H, m), 1.66-2.01 (5H, m), 2.16-2.56 (4H, m), 2.72 (3H, d), 2.94-3.26 (2H, m), 3.54-3.72 (1H, m), 3.94-4.08 (1H, m), 4.24-4.35 (1H, m), 6.89-6.93 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.22-7.38 (6H, m).

## 【0064】

## 実施例35

t-ブチル 2-[[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)プロピル](メチル)アミノ]-2-オキソエチルカルバメートの合成:  
ジクロロメタン5ml中t-ブトキシカルボニルグリシン129mg(0.74mmol)に氷浴下1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩134mg(0.70mmol)、プロトリプチリン塩酸塩176mg(0.59mmol)、トリエチルアミン0.176ml(1.26mmol)を加え室温で1晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 228mg(0.54mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 421 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.13-1.30 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.64-1.76 (2H, m), 2.73 (3H, d), 3.27-3.42 (1H, m), 4.36 (1H, s), 5.31 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.49 (2H, s), 7.29-7.50 (8H, m).

## 【0065】

## 実施例36

t-ブチル 2-[[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル](メチル)アミノ]-2-オキソエチルカルバメートの合成工程1

3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-N-メチル-1-プロパンアミンの合成:

クロロホルム20ml中シクロベンザプリン塩酸塩2.467g(7.91mmol)に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mlを加え室温で10分間攪拌した。クロロホルムで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣にトルエン15mlを加え80℃に加熱しクロロギ酸エチル4.0ml(41.8mmol)を加え80℃で1晩攪拌した。さらにクロロギ酸エチル4.0ml



1 (41.8 mmol) 加え2日間加熱撈拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 1:1) で精製した。これに1-ブタノール11.4 ml、粉状の水酸化カリウム1.97 g (35.1 mmol) を加え120℃で4時間加熱撈拌した。室温で反応液を水に注ぎクロロホルムで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 1.725 g (6.60 mmol) 収率 83%

MS (ESI,  $m/z$ ) 262 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.26-2.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.53-2.66 (2H, m), 5.53 (1H, t), 6.86 (2H, d), 7.21-7.37 (8H, m).

【0066】

## 工程2

t-ブチル 2-[[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル](メチル)アミノ]-2-オキソエチルカルバメートの合成

ジクロロメタン5 ml中t-ブトキシカルボニルグリシン105 mg (0.60 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩111 mg (0.58 mmol)、3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-N-メチル-1-プロパンアミン133 mg (0.51 mmol)、トリエチルアミン0.08 ml (0.57 mmol)を室温で1晩撈拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 2:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 130 mg (0.31 mmol) 収率 61%

MS (ESI,  $m/z$ ) 419 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, d), 2.23-2.52 (2H, m), 2.68 (3H, d), 3.10-3.58 (2H, m), 3.72-3.88 (2H, m), 5.40-5.53 (2H, m), 6.84-6.88 (2H, m), 7.

15-7.40 (8H, m).

【0067】

### 実施例37

t-ブチル (1S)-1-{[[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル] (メチル) アミノ] カルボニル}-3-メチル  
ブチル (メチル) カルバメートの合成:

ジクロロメタン10ml中t-ブトキシカルボニル-N-メチル-L-ロイシン  
280mg (1.14mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロ  
ピル) カルボジイミド塩酸塩204mg (1.06mmol)、3-(5H-  
ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-N-メチル-1-プロパ  
ンアミン271mg (1.04mmol)、トリエチルアミン0.15ml (1  
.08mmol)を室温で1晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え  
ジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。  
残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 82:18)で  
精製し表題化合物を得た。

収量 178mg (0.37mmol) 収率 35%

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.63-0.96 (6H, m), 1.24-1.62 (11H, m), 2.22-2.91 (9H,  
m), 3.10-3.70 (2H, m), 4.66-5.08 (1H, m), 5.41-5.58 (1H, m), 6.79-6.91  
(2H, m), 7.16-7.38 (8H, m).

【0068】

### 実施例38

(2S)-N-[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデ  
ン)プロピル]-N, 4-ジメチル-2-(メチルアミノ)ペンタンアミド 塩  
酸塩の合成:

t-ブチル (1S)-1-{[[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌ  
レン-5-イリデン)プロピル] (メチル) アミノ] カルボニル}-3-メチル  
ブチル (メチル) カルバメート169mg (0.35mmol)にジクロロメタ  
ン5ml、トリフルオロ酢酸2.5mlを加え室温で2時間攪拌した。反応液を

減圧下で濃縮後1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にして酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を1, 4-ジオキサン5 mlに溶解し4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液を加えた。減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 145 mg (0.34 mmol) 収率 99%

MS (ESI, m/z) 389 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.74-0.94 (6H, m), 1.40-1.75 (2H, m), 2.06-2.83 (9H, m), 3.08-3.60 (2H, m), 3.75-4.11 (1H, m), 5.40-5.51 (1H, m), 6.77-6.92 (2H, m), 7.16-7.41 (8H, m).

【0069】

#### 実施例39

t-ブチル 2-[[3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル](メチル)アミノ]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

ジクロロメタン10 ml中t-ブトキシカルボニルグリシン251 mg (1.44 mmol)に氷浴下1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩281 mg (1.47 mmol)、ノルトリプチリン塩酸塩281 mg (1.47 mmol)、トリエチルアミン0.40 ml (2.87 mmol)を加え室温で1晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 4:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 203 mg (0.48 mmol) 収率 33%

MS (ESI, m/z) 421 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, s), 1.64-1.76 (2H, m), 2.30-2.48 (2H, m), 2.77 (3H, d), 2.85-3.56 (6H, m), 3.83-3.95 (2H, m), 5.43-5.75 (1H, brd), 5.79 (1H, dt), 7.00-7.28 (8H, m).

【0070】

#### 実施例40

t-ブチル 2-[(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデンアセチル)アミノ]エチルカルバメートの合成:

#### 工程1

5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン酢酸の合成:

ジメチルスルホキシド55ml中ジエチルホスホノ酢酸エチル4.99g(22.3mmol)に水素化ナトリウム(60%油性)890mg(22.3mmol)を加え室温で1晩攪拌した。5H-ジベンゾ[a, d]-5-シクロヘプテンノン4.58g(22.2mmol)を加え室温で1時間15分攪拌後100℃で2日間加熱攪拌した。ジメチルスルホキシドを減圧下で留去、残渣にエタノール20ml、6規定水酸化ナトリウム水溶液20mlを加え100℃で3日間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後1規定塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 1:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 1.552g(6.25mmol) 収率 28%

MS (ESI, m/z) 247 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 5.90 (1H, s), 6.94 (2H, q), 7.30-7.46 (8H, m).

【0071】

#### 工程2

t-ブチル 2-[(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデンアセチル)アミノ]エチルカルバメートの合成:

ジクロロメタン5ml中5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン酢酸173mg(0.70mmol)、N-(2-アミノエチル)カルバミン酸t-ブチル124mg(0.77mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩143mg(0.75mmol)、トリエチルアミン0.11ml(0.79mmol)を加え室温で1晩攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 7:3)で精製し表題化合物を得た。

収量 185mg (0.47mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 391 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, s), 2.78-3.08 (3H, m), 3.27-3.42 (1H, m), 4.36 (1H, s), 5.31 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.49 (2H, s), 7.29-7.50 (8H, m).

【0072】

#### 実施例41

t-ブチル 3-[(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデンアセチル)アミノ]プロピルカルバメートの合成:

ジクロロメタン5ml中5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン酢酸173mg (0.70mmol)、N-(3-アミノプロピル)カルバミン酸t-ブチル130mg (0.75mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩149mg (0.78mmol)、トリエチルアミン0.11ml (0.79mmol)を加え室温で1晩攪拌した。反応液を0.5規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 7:3)で精製し表題化合物を得た。

収量 232mg (0.57mmol) 収率 82%

MS (ESI, m/z) 403 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24-1.37 (2H, m), 1.42 (9H, s), 2.82 (2H, q), 2.90-3.04 (1H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 4.77 (1H, s), 5.48 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.93 (2H, d), 7.29-7.50 (8H, m).

【0073】

#### 実施例42

t-ブチル 4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデンアセチル)-1-ピペラジンカルボキシレート の合成: ジクロロメタン5ml中5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン酢酸172mg (0.69mmol)、t-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート144mg (0.78mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩148mg (0.77mmol)、トリエチルアミン0.11ml

(0.79 mmol) を加え室温で1晩攪拌した。反応液を0.5規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 2：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 273 mg (0.66 mmol) 収率 95%

MS (ESI, m/z) 417 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, s), 2.01-2.12 (1H, m), 2.71-2.84 (1H, m), 2.96-3.10 (2H, m), 3.11-3.26 (2H, m), 3.35-3.49 (1H, m), 3.55-3.69 (1H, m), 5.94 (1H, s), 6.83-6.96 (2H, m), 7.28-7.57 (8H, m).

【0074】

#### 実施例43

1-エチル-1-メチルプロピル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成

#### 工程1

{[(1-エチル-1-メチルプロポキシ)カルボニル]アミノ}酢酸エチルの合成:

イソシアナート酢酸エチル0.500 ml (4.01 mmol) をジクロロメタンに溶解し、4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液0.05 ml を加え室温で5分攪拌した。反応液に3-メチル-3-ペンタノール0.547 ml (4.41 mmol) を加え、一晩攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄し、濾液を減圧下濃縮して表題化合物を得た。

収量 622 mg (2.69 mmol) 収率 67%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.85 (6H, t), 1.26 (3H, t), 1.35 (3H, s), 1.66-1.91 (4H, m), 3.87 (2H, d), 4.19 (2H, q), 5.04 (1H, br s).

【0075】

#### 工程2

{ [(1-エチル-1-メチルプロポキシ) カルボニル] アミノ } 酢酸の合成:  
 { [(1-エチル-1-メチルプロポキシ) カルボニル] アミノ } 酢酸エチル 300mg (1.30mmol) をメタノール:水 2.3:1の混合溶媒2.5mlに溶解し、1N水酸化リチウム水溶液1.56mlを加えた。室温で2時間攪拌した後、The Dow Chemical Companyのion exchange resin "DOWEX" (50W-X2 100-200 mesh H form) を穏やかに攪拌しながらpH5になるまで加え、樹脂を吸引濾過した。濾液を減圧下濃縮し乾燥させ、表題化合物を得た。

収量 284mg (1.40mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 202 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.82 (6H, br t), 1.33 (3H, s), 1.67-1.84 (4H, m), 3.69 (2H, br s), 5.86 (1H, br s).

【0076】

### 工程3

1-エチル-1-メチルプロピル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

{ [(1-エチル-1-メチルプロポキシ) カルボニル] アミノ } 酢酸 284mg (1.40mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン) ピペリジン 320mg (1.17mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 322mg (1.68mmol)、をジクロロメタン15ml、ジメチルホルムアミド5mlの混合溶媒に溶解し、トリエチルアミン0.23ml (1.68mmol)、ジメチルアミノピリジン14.7mg (0.12mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:ジクロロメタン 95:5~2:3)で精製し、表題化合物を得た。

収量 204mg (0.445mmol) 収率 38%

MS (ESI,  $m/z$ ) 459 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.85 (6H, t), 1.35 (3H, s), 1.66-1.91 (4H, m), 2.14-2.33 (4H, m), 2.97-3.06 (2H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.84-4.00 (3H, m), 5.54 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

【0077】

#### 実施例44

N-(*t*-ブチル)-4-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタンアミドの合成

##### 工程1

4-(*t*-ブチルアミノ)-4-オキソブタン酸の合成:

無水コハク酸 3.07 g (30.6 mmol) をジクロロメタン 30 ml に懸濁し、*t*-ブチルアミン 4.1 ml (34.5 mmol) を滴下し、室温で1時間攪拌した。析出した白色結晶を酢酸エチルで洗浄し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 40 ml に溶解して室温で2時間攪拌した。氷冷下1規定塩酸水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、表題化合物を得た。

収量 2.75 g (15.9 mmol) 収率 52%

MS (ESI,  $m/z$ ) 172 ( $M-H$ )<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.20 (9H, s), 2.21-2.26 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 7.39 (1H, br s).

【0078】

##### 工程2

N-(*t*-ブチル)-4-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタンアミドの合成:

5-(4-ピペリジニル)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン 83.2 mg (0.299 mmol) と、4-(*t*-ブチルアミノ)-



4-オキソブタン酸62. 2 mg (0. 359 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩82. 6 mg (0. 431 mmol) をジクロロメタン5 ml に溶解し、トリエチルアミン0. 06 ml (0. 431 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン3. 67 mg (0. 03 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え1規定塩酸水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール 9: 1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 102 mg (0. 236 mmol) 収率 79%

MS (ESI, m/z) 434 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.31 (9H, s), 1.58-1.70 (2H, m), 1.96-2.11 (2H, m), 2.37-2.42 (2H, m), 2.50-2.82 (4H, m), 3.14-3.26 (2H, m), 3.49 (2H, br s), 3.62-3.69 (1H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.14-4.21 (1H, m), 5.78 (1H, br s), 6.92-6.99 (2H, m), 7.08-7.10 (6H, m).

【0079】

#### 実施例45

N-(2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル)-N,N-ジメチルウレアの合成:  
2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩200 mg (0. 545 mmol) をジクロロメタン2 ml に懸濁させ、トリエチルアミン0. 19 ml を加えた。これに別途ジクロロメタン3 ml に溶解したN,N-ジメチルカルバモイルクロリド70. 3 mg (0. 654 mmol) を氷冷下滴下し、室温で30分攪拌した。ジクロロメタンを減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層中に析出した白色結晶を濾別し、表題化合物を得た。

収量 158 mg (0. 394 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 430 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.20-2.33 (4H, m), 2.93 (6H, s), 3.01-3.10 (2H, m), 3.

4.4-3.54 (1H, m), 3.92-4.05 (3H, m), 5.51 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.36 (4H, m).

【0080】

#### 実施例46

N-〔2-〔4-〔5H-ジベンゾ〔a, d〕〔7〕アヌレン-5-イリデン〕-1-ピペリジニル〕-2-オキソエチル〕-1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

2-〔4-〔5H-ジベンゾ〔a, d〕〔7〕アヌレン-5-イリデン〕-1-ピペリジニル〕-2-オキソエタンアミン塩酸塩200mg (0.545mmol) をジクロロメタン2mlに懸濁させ、トリエチルアミン0.19mlを加えた。これに1-ピペリジンカルボニルクロリド96.5mg (0.654mmol) のジクロロメタン溶液3mlを氷冷下滴下し、室温で30分攪拌した。ジクロロメタンを減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 4：1～1：4）で精製し、表題化合物を得た。

収量 201mg (0.455mmol) 収率 84%

MS (ESI, m/z) 442 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.49-1.62 (6H, m), 2.15-2.33 (4H, m), 3.02-3.08 (2H, m), 3.34-3.37 (4H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.90-4.11 (3H, m), 5.58 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.16-7.18 (2H, m), 7.28-7.35 (6H, m).

【0081】

#### 実施例47

N-〔2-〔t-ブチルアミノ〕-2-オキソエチル〕-4-〔5H-ジベンゾ〔a, d〕〔7〕アヌレン-5-イリデン〕-1-ピペリジンカルボキサミドの合成

#### 工程1

t-ブチル（〔4-〔5H-ジベンゾ〔a, d〕〔7〕アヌレン-5-イリデン〕-1-ピペリジニル〕カルボニル）アミノ）アセテートの合成:

N, N'-カルボニルジイミダゾール475mg (2.93mmol)を無水テトラヒドロフラン10mlに溶解し、トリエチルアミン0.45ml (3.29mmol)を加え室温で10分撹拌した。氷冷し、グリシン t-ブチルエステル塩酸塩460mg (2.74mmol)を約10分間で滴下し、室温で1時間撹拌した。氷冷し、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)ピペリジン500mg (1.83mmol)を加えて室温で一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 95:5~2:3)で精製し、表題化合物を得た。

収量 752mg (1.75mmol) 収率 95%

MS (ESI, m/z) 431 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (9H, s), 2.12-2.20 (2H, m), 2.28-2.33 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 3.90 (2H, d), 4.91 (1H, br t).

【0082】

## 工程2

( {[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}アミノ)酢酸の合成:

t-ブチル( {[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}アミノ)アセテート752mg (1.75mmol)をジクロロメタン8mlに溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸2mlを加え、室温で1時間撹拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルに溶解し水を加え、析出した白色結晶を濾取し、表題化合物を得た。

収量 498mg (1.33mmol) 収率 76%

MS (ESI, m/z) 373 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.85-1.93 (2H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 3.03-3.11 (2H, m), 3.39-3.47 (2H, m), 3.62 (2H, d), 6.82 (1H, br t), 6.96 (2H, s), 7.19-7.30 (4H, m), 7.35-7.40 (4H, m), 12.28 (1H, br s).

【0083】

## 工程3

N-[2-(*t*-ブチルアミノ)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ  
[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミドの  
合成:

( {[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-  
ピペリジニル]カルボニル}アミノ)酢酸300mg (0.801mmol)、  
*t*-ブチルアミン1.0ml (0.961mmol)、1-エチル-3-(3'-  
ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩230mg (1.20mmol)  
をジクロロメタン10mlに溶解し、室温で1時間攪拌した。水を加え、ジ  
クロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減  
圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン  
:メタノール 4:1~1:9)で精製し、表題化合物を得た。

収量 198mg (0.476mmol) 収率 60%

MS (ESI,  $m/z$ ) 430 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.34 (9H, s), 2.11-2.18 (2H, m), 2.27-2.36 (2H, m), 3.  
00-3.09 (2H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 3.79 (2H, d), 5.28 (1H, br s), 6.01  
(1H, br s), 6.91 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.22-7.27 (2H, m), 7.30-7.  
35 (4H, m).

【0084】

#### 実施例48

N-[2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)  
-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-1-  
ピペリジンカルボキサミドの合成

#### 工程1

3-ヒドロキシ-2-[(1-ピペリジニルカルボニル)アミノ]プロピオン酸  
メチルの合成:

セリンメチルエステル塩酸塩1.00g (6.43mmol)とイミダゾール9  
60mg (14.1mmol)をジクロロメタン10mlに溶解し、*t*-ブチル  
ジメチルクロロシラン1.07g (7.07mmol)のジクロロメタン溶液1  
0mlを氷冷下滴下し、室温で1時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチ

ルを加え飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタン10mlに溶解し、トリエチルアミン1.35ml (9.65mmol) と1-ピペリジンカルボニルクロリド0.97ml (7.72mmol) を氷冷下滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液にクロロホルム20mlを加え50℃で3時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール15mlに溶解し、氷冷下2規定塩酸10mlを滴下して室温で2時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、1規定塩酸水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 1:0~9:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 428mg (1.86mmol) 収率 29%

MS (ESI, m/z) 231 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.57-1.59 (6H, m), 2.98 (1H, br s), 3.36-3.39 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.87-3.99 (2H, m), 4.58-4.63 (1H, m), 5.43 (1H, br d).

【0085】

## 工程2

3-ヒドロキシ-2-[(1-ピペリジニルカルボニル)アミノ]プロピオン酸の合成:

3-ヒドロキシ-2-[(1-ピペリジニルカルボニル)アミノ]プロピオン酸メチル200mg (0.869mmol) をメタノール:テトラヒドロフラン 1:1の混合溶媒6mlに溶解し、1N水酸化リチウム水溶液1.04ml (1.04mmol) を加え室温で30分攪拌した。減圧下濃縮し、1規定塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して表題化合物を得た。

収量 64mg (0.296mmol) 収率 34%

MS (ESI, m/z) 215 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 1.51-1.69 (6H, m), 3.17-3.20 (1H, m), 3.38-3.42 (4H, m), 3.80-3.94 (2H, m), 4.36 (1H, t).

【0086】

## 工程3

N-[2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

3-ヒドロキシ-2-[(1-ピペリジニルカルボニル)アミノ]プロピオン酸 64.0mg (0.296mmol) と 4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)ピペリジン 80.9mg (0.296mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 85.1mg (0.444mmol) をジクロロメタン 10ml に溶解し、トリエチルアミン 0.091ml (0.651mmol) を加えて室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 9:1)で精製し、表題化合物を得た。

収量 100mg (0.213mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 472 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.49-1.62 (6H, m), 2.26-2.35 (4H, m), 2.92-3.37 (6H, m), 3.65-3.76 (3H, m), 3.83-4.01 (1H, m), 4.08-4.31 (1H, m), 4.76-4.82 (1H, m), 5.87-5.92 (1H, m), 6.92 (2H, d), 7.14-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

【0087】

## 実施例49

N-[2-(t-ブチルアミノ)-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキシアミドの合成

## 工程1

2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-{[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピオン酸の合成:

N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-(DL)-セリン 1.50g (6.27mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、イミダゾール

885 mg (13.2 mmol)、*t*-ブチルジメチルクロロシラン1.98 g (13.2 mmol) を0℃で加えて一晚攪拌した。水を加えて10分間攪拌し、酢酸エチルで3回抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 2.21 g (6.27 mmol) 収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): -0.01-0.10 (6H, m), 0.62-0.94 (9H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.32-4.48 (1H, m), 5.05-5.20 (2H, m), 5.59 (1H, s), 7.28-7.40 (5H, m).

【0088】

## 工程2

2- { [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -N- ( *t*-ブチル ) -3- { [ *t*-ブチル (ジメチル) シリル ] オキシ } プロピルアミドの合成:

2- { [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -3- { [ *t*-ブチル (ジメチル) シリル ] オキシ } プロピオン酸2.21 g (6.27 mmol)、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩1.44 g (7.52 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン79.0 mg (0.63 mmol)、トリエチルアミン952 mg (9.41 mmol) をジクロロメタン10 ml に溶解した。*t*-ブチルアミン504 mg (6.90 mmol) を加えて一晚攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 97:3 ~ 88:12) で精製して表題化合物を得た。

収量 1.07 g (2.62 mmol) 収率 42%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.10 (6H, m), 0.90 (9H, s), 1.33 (9H, s), 3.56 (1H, t), 3.94-4.09 (2H, m), 5.12 (2H, m), 5.67 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.28-7.39 (5H, m).

【0089】

## 工程3

2-アミノ-N- ( *t*-ブチル ) -3- ( [ *t*-ブチル (ジメチル) シリル ] オ

キシ} プロピルアミドの合成:

2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} -N-(t-ブチル) -3- { [t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} プロピルアミド 990 mg (2.42 mmol) にエタノール 5 ml 中パラジウム炭素 (10%w/v) 500 mg を加え、水素ガス雰囲気中で一晩攪拌する。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 620 mg (2.26 mmol) 93%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.24 (9H, s), 1.63 (2H, s), 3.30 (1H, t), 3.76 (2H, d), 7.10 (1H, br s).

[0090]

#### 工程4

N-[2-(t-ブチルアミノ)-1-({[t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール 59.1 mg (0.364 mmol)、トリエチルアミン 36.9 mg (0.364 mmol) をジクロロメタン 4 ml に溶解させ、2-アミノ-N-(t-ブチル)-3-{[t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} プロピルアミド 100 mg (0.364 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶かしたものをゆっくりと加えた。2時間攪拌の後、2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル] エチルアミン 99.6 mg (0.364 mmol) およびトリエチルアミン 36.9 mg (0.364 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解させたものをゆっくりと加えた。一晩攪拌後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 9:1~7:3) で精製して表題化合物を得た。

収量 113 mg (0.197 mmol) 収率 54%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.11 (6H, d), 0.90 (9H, s), 1.24 (9H, s), 2.10-2.20 (2H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 3.30-3.12 (2H, m), 3.46 (1H, t), 3.50-3.61 (2H,



m), 3.97 (1H, dd), 4.10-4.18 (1H, m), 5.57 (1H, d), 6.60 (1H, s), 6.91 (2H, s), 7.13-7.36 (8H, m).

【0091】

#### 工程5

N-[2-(*t*-ブチルアミノ)-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

N-[2-(*t*-ブチルアミノ)-1-({[*t*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミド113mg (0.197mmol)をテトラヒドロフラン3mlに溶解し、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液を0.22ml加えて30分間攪拌する。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 9:1~3:2)で精製して表題化合物を得た。

収量 66.9mg (0.146mmol) 収率 74%

MS (ESI, m/z) 460(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.35 (9H, s), 2.13-2.26 (2H, m), 2.28-2.42 (2H, m), 3.01-3.15 (2H, m), 3.50-3.64 (3H, m), 4.03-4.26 (2H, m), 5.64 (1H, d), 6.77 (1H, br s), 6.94 (2H, s), 7.16-7.40 (8H, m).

【0092】

#### 実施例50

N-[3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成

#### 工程1

3-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-メトキシ-4-オキソブタン酸の合成:

4-(ベンジルオキシ)-2-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソブタン酸2.0g (6.18mmol)をメタノール6mlとトルエン12

mlの混合溶媒に溶解し、2Mトリメチルシリルジアゾメタン/ヘキサン溶液3.7mlを加えて3時間攪拌した。2Mトリメチルシリルジアゾメタン/ヘキサン溶液0.5mlをさらに加えて1時間攪拌し、減圧下溶媒を留去した。エタノール20mlに溶解してパラジウム炭素(10%w/v)2.0gを加え、水素ガス雰囲気中で19時間攪拌する。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 1.50g (6.07mmol) 収率 98%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.38 (9H, s), 2.49-2.70 (2H, m), 3.62 (3H, s), 4.32 (1H, m), 7.23 (1H, d).

[0093]

## 工程2

2-[ (t-ブトキシカルボニル) アミノ ] -4-[ 4-(5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル ] -4-オキソブタン酸メチルの合成:

4-(5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジン 1.10g (4.04mmol)、3-[ (t-ブトキシカルボニル) アミノ ] -4-メトキシ-4-オキソブタン酸 1.00g (4.04mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 930mg (4.85mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 48.9mg (0.40mmol) をジクロロメタン 10ml に溶解した。トリエチルアミン 532mg (5.25mmol) を加えて一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 89:11) で精製して表題化合物を得た。

収量 1.17g (2.32mmol) 収率 58%

MS (ESI, m/z) 503 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.43 (9H, d), 2.10-2.38 (4H, m), 2.73 (1H, m), 2.90-3.18 (3H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.73 (3H, d), 3.83-3.95 (1H, m), 4.49-4.5

8 (1H, m), 5.77 (1H, t), 6.91 (2H, s), 7.16-7.36 (8H, m).

【0094】

#### 工程3

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-[(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-4-オキソブタン酸メチルの合成:

2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸メチル600mg (1.19mmol)を酢酸エチル5mlに溶解し、4規定塩酸/酢酸エチル溶液0.5mlを加えて0℃で3時間攪拌した。さらに室温で一晩攪拌し、減圧下溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン10mlに溶解し、トリエチルアミン602mg (5.95mmol)、ピバリン酸クロライド158mg (1.31mmol)を加えて10分間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加えて酢酸エチルで3回抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 89:11~65:35)で精製し表題化合物を得た。

収量 468mg (0.962mmol) 収率 81%

MS (ESI, m/z) 487 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (9H, d), 2.10-2.38 (4H, m), 2.60-2.81 (1H, m), 2.85-3.20 (3H, m), 3.42-3.57 (1H, m), 3.74 (3H, d), 3.80-3.98 (1H, m), 4.85 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.11-7.38 (8H, m).

【0095】

#### 工程4

N-[3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-[(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-4-オキソブタン酸メチル106mg (0.218mmol)をテトラヒドロフラン3ml

1 に溶解し、水素化ホウ素リチウム 5.7 mg (0.261 mmol) を 0℃ で加える。1 時間 30 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 72.3 mg (0.158 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, d), 2.11-2.35 (4H, m), 2.58-2.71 (2H, m), 2.88-3.21 (2H, m), 3.56-3.79 (3H, m), 3.85-4.15 (3H, m), 6.95-7.00 (3H, m), 7.11-7.33 (8H, m).

【0096】

#### 実施例 51

シクロヘキシル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成

#### 工程 1

{ [(シクロヘキシロキシ)カルボニル]アミノ}酢酸の合成:

イソシアナート酢酸エチル 620 mg (4.80 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、シクロヘキサノール 0.56 ml (5.28 mmol) のジクロロメタン溶液 10 ml を氷冷下に加え、室温で 15 分攪拌した。減圧下濃縮し、1 N 水酸化リチウム水溶液 5.8 ml を加え、メタノール:水 2:1 の混合溶媒中、室温で 2 時間攪拌した。減圧下濃縮し、水を加えて酢酸エチルで洗浄した水層に、0.1 規定塩酸水溶液を、pH 2~3 になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、表題化合物を得た。

収量 86.1 mg (0.428 mmol) 収率 8.9%

MS (ESI, m/z) 200 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.22-1.56 (6H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 4.65 (1H, br s), 5.15 (1H, br s).

【0097】

#### 工程 2

シクロヘキシル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

{[(シクロヘキシロキシ)カルボニル]アミノ}酢酸86.1mg(0.428mmol)と4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)ピペリジン176mg(0.642mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩98.5mg(0.514mmol)をジクロロメタン10mlに懸濁し、トリエチルアミン0.086ml(0.617mmol)を加え室温で3時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 95:5~1:4)で精製し、表題化合物を得た。

収量 82.9mg(0.182mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 457 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.32-1.42 (4H, m), 1.45-1.57 (3H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.15-2.34 (4H, m), 2.99-3.08 (2H, m), 3.41-3.47 (1H, m), 3.88-3.99 (2H, m), 4.58-4.67 (1H, m), 5.62 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.24 (1H, m), 7.28-7.29 (1H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

【0098】

## 実施例52

1-メチルシクロペンチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成

### 工程1

{[(1-メチルシクロペンチル)オキシ]カルボニル}アミノ}酢酸の合成:

イソシアナート酢酸エチル500mg(3.87mmol)をジクロロメタン5mlに溶解し、4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液0.05mlを加えた。

1-メチルシクロペンタノール465mg(4.64mmol)を加え、3時間

30分間攪拌した。メタノール10mlと1規定水酸化ナトリウム水溶液12mlを加え、15分間攪拌する。減圧下有機溶媒を留去後、ジクロロメタンで2回抽出し、水層を1規定塩酸水溶液で中和後ジクロロメタンで3回抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。生成物はこれ以上の精製を加えず、次の反応に用いた。

収量 43.0mg (0.214mmol) 収率 5.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 不純物が混在しているため、主なピークのみ示す。1.56 (3H, s), 5.22 (1H, d).

【0099】

## 工程2

1-メチルシクロペンチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン70.2mg (0.257mmol)、( {[ (1-メチルシクロペンチル) オキシ] カルボニル } アミノ ) 酢酸43.0mg (0.214mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩49.3mg (0.257mmol)、4-ジメチルアミノピリジン3.6mg (0.03mmol)をジクロロメタン1mlに溶解した。トリエチルアミン26.0mg (0.257mmol)を加えて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 9:1~3:2)で精製して表題化合物を得た。

収量 56.7mg (0.124mmol) 収率 58%

MS (ESI, m/z) 457 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.48-1.76 (9H, m), 2.00-2.36 (6H, m), 3.02 (2H, m), 3.37-3.50 (1H, m), 3.80-4.05 (3H, m), 5.53 (1H, s), 6.92 (2H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.22-7.37 (6H, m).

【0100】

## 実施例53

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d]

〕〔7〕アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキシエチルカルバメートの合成

#### 工程1

{ [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル]アミノ}酢酸エチルの合成:

イソシアナート酢酸エチル 0.600 ml (4.80 mmol) をジクロロメタンに溶解し、4規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液 0.06 ml を加え室温で5分攪拌した。反応液にテトラヒドロ-4H-4-ピラノール 0.503 ml (5.28 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 9:1~1:4) で精製し、表題化合物を得た。

収量 584 mg (2.53 mmol) 収率 53%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.29 (3H, t), 1.61-1.73 (2H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 3.49-3.56 (2H, m), 3.87-3.96 (4H, m), 4.22 (2H, q), 4.81-4.90 (1H, m), 5.13-5.20 (1H, br s).

【0101】

#### 工程2

{ [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル]アミノ}酢酸の合成:

{ [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル]アミノ}酢酸エチル 287 mg (1.24 mmol)、1N水酸化リチウム水溶液 1.49 ml より、実施例43工程2の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 269 mg (1.32 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 202 (M-H)<sup>-</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.40-1.52 (2H, m), 1.77-1.83 (2H, m), 3.28-3.43 (4H, m), 3.73-3.80 (2H, m), 4.63 (1H, sept), 6.31 (1H, br s).

【0102】

#### 工程3

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d

〕 [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキシエチルカルバメートの合成:

{ [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ) カルボニル] アミノ} 酢酸、4-(5H-ジベンゾ[a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) ピペリジン 563 mg (2.06 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 563 mg (1.65 mmol) をジクロロメタン 10 ml に懸濁し、トリエチルアミン 0.23 ml (1.65 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。反応液にジメチルホルムアミド 20 ml を加え、50℃で3時間攪拌した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 263 mg (1.37 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 50 mg (0.41 mmol)、トリエチルアミン 0.19 ml (1.37 mmol) を加え、50℃で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1~1:2)で精製し、表題化合物を得た。

収量 32.1 mg (0.0700 mmol) 収率 5.1%

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.62-1.72 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.15-2.33 (4H, m), 2.99-3.08 (2H, m), 3.42-3.56 (3H, m), 3.86-4.13 (5H, m), 4.81-4.86 (1H, m), 5.70 (1H, br t), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

【0103】

#### 実施例 54

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] -4-オキソブタン酸メチルの合成:

実施例 50 工程 3 の化合物。

#### 実施例 55

2-[(t-ブトキシカルボニル) アミノ] -4-[4-(5H-ジベンゾ[a



, d] [7] アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸メチルの合成:

実施例50工程2の化合物。

【0104】

実施例56

2-[ (t-ブトキシカルボニル) アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d] [7] アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸の合成:

実施例55の化合物150mg (0.298mmol) を、メタノール:テトラヒドロフラン 1:1の混合溶媒2mlに溶解し、室温で1N水酸化リチウム水溶液0.36mlを加えた。3.5時間攪拌後、溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に、1N塩酸を加えてpH4にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 150mg (0.307mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 172 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, d), 2.16-2.44 (4H, m), 2.58-2.71 (1H, m), 2.93-3.24 (3H, m), 3.52-3.58 (1H, m), 3.91-4.04 (1H, m), 4.46-4.54 (1H, m), 5.78 (1H, br d), 6.92 (2H, d), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.30-7.37 (4H, m).

【0105】

実施例57

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d] [7] アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-[(2,2-ジメチルプロパノイル) アミノ]-4-オキソブタン酸の合成:

実施例54の化合物より実施例56と同様にして得た。

収量 133mg (0.281mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 471 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (9H, d), 2.21-2.34 (3H, m), 2.42-2.61 (2H, m), 2.98

-3.30 (3H, m), 3.54-3.63 (1H, m), 3.97-4.13 (1H, m), 4.59-4.67 (1H, m), 6.92 (2H, d), 7.07 (1H, br d), 7.13-7.19 (2H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

【0106】

#### 実施例58

(S)-N-[3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

(S)-4-(ベンジルオキシ)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソブタン酸より実施例50と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, d), 2.11-2.37 (4H, m), 2.57-2.82 (2H, m), 2.89-3.22 (2H, m), 3.58-3.80 (3H, m), 3.87-4.13 (3H, m), 6.92 (2H, s), 6.89-6.99 (1H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

【0107】

#### 実施例59

(R)-N-[3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

(R)-4-(ベンジルオキシ)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソブタン酸より実施例50と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, d), 2.12-2.37 (4H, m), 2.59-2.82 (2H, m), 2.91-3.22 (2H, m), 3.57-3.82 (3H, m), 3.86-4.13 (3H, m), 6.92 (2H, s), 6.89-6.97 (1H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.22-7.37 (6H, m).

#### 実施例60

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

実施例50工程2の化合物より実施例50工程4と同様にして得た。

収量 56.3mg (0.119mmol) 収率 55%

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, d), 2.16-2.35 (4H, m), 2.62-2.80 (2H, m), 2.93-3.02 (1H, m), 3.07-3.16 (1H, m), 3.58-3.75 (4H, m), 3.88-3.98 (2H, m), 5.49 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

【0108】

#### 実施例61

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジニル]-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

##### 工程1

5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-オールの合成:

水素化ホウ素ナトリウム200mg (5.29mmol)に、室温で水4ml、1N水酸化ナトリウム水溶液0.45ml、ジベンゾスベレノン1.50g (7.27mmol)のメタノール懸濁液20mlを加え、一晚攪拌した。析出した結晶を濾取し、水で洗浄した後、酢酸エチルに溶解した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 1.48g (7.11mmol) 収率 98%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.41 (1H, d), 5.43 (1H, d), 7.11 (2H, s), 7.25-7.31 (2H, m), 7.36-7.44 (4H, m), 7.66 (2H, d).

##### 工程2

t-ブチル 4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジンカルボキシレートの合成:

上記工程1で得られる化合物750mg (3.60mmol)をベンゼン8mlに溶解し、ピリジン0.02mlを加え、氷冷下で塩化チオニル3.5ml (48.2mmol)を加えた。0℃で1時間、室温で2時間攪拌し、減圧下で溶媒を留去した。残渣にテトラヒドロフラン10mlを加え、氷冷下でトリエチルアミン2.5ml (18mmol)、t-ブチル ピペラジンカルボキシレート

805 mg (4.32 mmol) を加え、徐々に室温に戻し一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、ジクロロメタンを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：ジクロロメタン 9：1）で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.25 g (3.31 mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 377 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.39 (9H, s), 1.92 (4H, br t), 3.13 (4H, br t), 4.26 (1H, s), 6.96 (2H, s), 7.27-7.39 (8H, m).

【0109】

### 工程3

トブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジニル]-3-オキソプロピルカルバメート

上記工程2で得られる化合物300 mg (0.797 mmol) を1,4-ジオキサン5 ml に溶解し、氷冷下で4 N塩酸/1,4-ジオキサン1 ml を加え、室温で7.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、1 N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に3-[(トブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸175 mg (0.925 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩191 mg (0.925 mmol) を加え、ジクロロメタン15 ml に溶解した。続いてトリエチルアミン0.13 ml (0.925 mmol)、ジメチルアミノピリジン10 mg (0.08 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 19：1～1：4）で精製し、表題化合物を得た。

収量 181 mg (0.404 mmol) 収率 52%

MS (ESI, m/z) 448 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.41 (9H, s), 1.95 (4H, br t), 2.38 (2H, br t), 3.13 (2H

, br t), 3.30-3.38 (4H, m), 4.27 (1H, s), 5.26 (1H, br s), 6.96 (2H, s), 7.28-7.40 (8H, m).

【0110】

## 実施例 62

(S)-N-{2-アミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}-2,2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

### 工程 1

t-ブチル (S)-2-[4-[ (5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-2-オキソエチルカルバメートの合成:

(S)-3-アミノ-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸 0.3水和物 1.70 g (8.09 mmol) をジクロロメタン 40 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 2.74 ml (19.6 mmol)、ピバリン酸クロライド 1.20 ml (9.71 mmol) を加え、室温に戻しながら 4 時間攪拌した。氷冷下塩化アンモニウム水溶液を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え、0.1 N 塩酸で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 2.03 g (10.6 mmol) を加え、ジクロロメタン 70 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 1.48 ml (10.6 mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 2.00 g (7.33 mmol)、ジメチルアミノピリジン 86 mg (0.7 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 9:1~1:3) で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.40 g (2.57 mmol) 収率 32%

MS (ESI, m/z) 544 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.17 (9H, d), 1.42 (9H, d), 2.15-2.46 (4H, m), 2.90-3.25 (3H, m), 3.52-4.00 (3H, m), 4.68-4.78 (1H, m), 5.72 (1H, br t), 6.38 (1H, br d), 6.91 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

【0111】

## 工程2

(S) -N- {2-アミノ-3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -3-オキソプロピル} -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

上記工程1で得られる化合物1. 40 g (2. 57 mmol) を酢酸エチル12 ml に溶解し、氷冷下4 N塩酸/酢酸エチル10 mlを加えた。徐々に室温に戻し3. 5時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 1. 08 g (2. 26 mmol) 収率 88%

MS (ESI, m/z) 444 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.14 (9H, d), 2.04-2.46 (4H, m), 2.81-3.02 (1H, m), 3.20-3.43 (2H, m), 3.58-3.89 (3H, m), 4.41 (1H, br s), 6.88 (2H, d), 7.07-7.16 (2H, m), 7.22-7.34 (6H, m), 7.70 (1H, br s), 8.42 (2H, br s).

【0112】

## 実施例63

(R) -N- {2-アミノ-3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -3-オキソプロピル} -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

実施例62の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 444 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.14 (9H, d), 1.82-2.50 (4H, m), 2.80-3.04 (1H, m), 3.16-3.94 (5H, m), 4.41 (1H, br s), 6.88 (2H, d), 7.05-7.17 (2H, m), 7.21-7.36 (6H, m), 7.72 (1H, br s), 8.40 (2H, br s).

【0113】

## 実施例64

N-[3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-  
-ピペラジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2, 2-  
ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

# 工程1

2-[ (t-ブトキシカルボニル) アミノ ] -4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジニル]-4-オキソブタン酸  
メチルエステルの合成:

実施例61工程2で得られる化合物442mg (1.17mmol) を1, 4-  
ジオキサン10mlに溶解し、氷冷下で4N塩酸/1, 4-ジオキサン1.5  
mlを加え、室温で一晩攪拌した。氷冷下4N塩酸/1, 4-ジオキサン0.1  
mlを加え、室温で3時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルを加  
え、1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥  
し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に3-[ (t-ブトキシカルボニル) アミノ  
]-4-メトキシ-4-ブタン酸347mg (1.40mmol)、1-エチル  
-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩314mg (1.  
64mmol)を加えてジクロロメタン10mlに溶解し、トリエチルアミン  
0.20ml (1.64mmol)、ジメチルアミノピリジン17mg (0.1  
2mmol)を加えて室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを  
加え、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥  
した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ  
サン:酢酸エチル 100:1~65:35)で精製し、表題化合物を得た。

収量 524mg (1.04mmol) 収率 89%

MS (ESI, m/z) 506 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, s), 1.93-1.98 (4H, m), 2.64 (1H, dd), 3.00 (1H  
, dd), 3.12 (2H, br t), 3.28 (2H, br t), 3.71 (3H, s), 4.27 (1H, s), 4.5  
0 (1H, dt), 5.73 (1H, d), 6.95 (2H, s), 7.27-7.40 (8H, m).

[0114]

# 工程2

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペ

ラジニル] - 2 - [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] - 4-オキソブタン酸 メチルエステルの合成:

上記工程1で得られる化合物522mg (1.32mmol) より実施例50工程3と同様にし得た。

収量 406mg (0.829mmol) 収率 63%

MS (ESI, m/z) 490 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (9H, s), 1.92-1.99 (4H, m), 2.62 (1H, dd), 3.02 (1H, dd), 3.13 (2H, br t), 3.28 (2H, br t), 3.71 (3H, s), 4.27 (1H, s), 4.80 (1H, dt), 6.95 (2H, s), 6.99 (1H, br d), 7.28-7.40 (8H, m).

### 工程3

N-[3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

上記工程2で得られる化合物405mg (0.827mmol) より実施例50工程4と同様にして得たのち塩酸塩とした。

収量 307mg (0.665mmol) 収率 81%

MS (ESI, m/z) 462 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.16 (9H, s), 1.93-2.00 (4H, m), 2.61 (2H, qd), 3.23-3.40 (4H, m), 3.58-3.74 (2H, m), 3.93-4.03 (2H, m), 4.27 (1H, s), 6.88 (1H, dd), 6.95 (2H, s), 7.28-7.40 (8H, m). (free体)

【0115】

### 実施例65

(R)-N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2-ピロリジンカルボキサミド塩酸塩の合成:

### 工程1

t-ブチル 2-[(2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル) アミノ]カルボニル]-1-ピロリジンカルボキシレート



実施例2の化合物700mg (1.91mmol)、(R)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-ピロリジンカルボン酸493mg (2.29mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩512mg (2.67mmol)をジクロロメタン20mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン0.77ml (5.59mmol)、ジメチルアミノピリジン24mg (0.2mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル 9:1~1:4)で精製し、表題化合物を得た。

収量 856mg (1.62mmol) 収率 85%

MS (ESI,  $m/z$ ) 528 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, br s), 1.57-1.92 (3H, m), 2.04-2.33 (6H, m), 2.97-3.09 (2H, m), 3.14-3.54 (3H, m), 3.89-4.36 (4H, m), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.24-7.29 (3H, m), 7.32-7.37 (3H, m).

【0116】

## 工程2

(R)-N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2-ピロリジンカルボキサミド塩酸塩の合成:

上記工程1で得られる化合物854mg (1.62mmol)を1,4-ジオキサン20mlに溶解し、氷冷下4N塩酸/1,4-ジオキサン2mlを加え、室温で2.5時間攪拌した。氷冷し4N塩酸/1,4-ジオキサン5mlを加え、更に室温で2時間攪拌し、氷冷下4N塩酸/1,4-ジオキサン2.5mlを加えた。室温で1時間攪拌した後、更に4N塩酸/1,4-ジオキサン7.5mlを加え、室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、表題化合物を得た。

収量 747mg (1.61mmol) 収率 99%

MS (ESI,  $m/z$ ) 428 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.05 (4H, m), 2.18-2.27 (4H, m), 2.48 (1H, m), 3.04 (2H,

m), 3.30-3.52 (3H, m), 3.81-3.95 (2H, m), 4.29 (1H, brd), 4.72 (1H, brd), 6.91 (2H, d), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.34 (4H, m), 8.60 (1H, d).

【0117】

#### 実施例 66

(S) - N - { 2 - [ 4 - ( 5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) - 1-ピペリジニル ] - 2-オキソエチル } - 2-ピロリジンカルボキサミド塩酸塩の合成:

(S) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 2-ピロリジンカルボン酸を用いて実施例 65 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 428 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.78-2.32 (8H, m), 2.33-2.51 (1H, m), 2.88-3.15 (2H, m), 3.28-3.55 (3H, m), 3.78-3.98 (2H, m), 4.36 (1H, dt), 4.70 (1H, brd), 6.91 (2H, d), 7.13-7.19 (2H, m), 7.22-7.37 (6H, m), 8.76 (1H, d).

#### 実施例 67

(S) - t-ブチル 3 - [ 4 - ( 5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) - 1-ピペリジニル ] - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3-オキソプロピルカルバメートの合成:

(S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - [ (t-ブトキシカルボニル) アミノ ] - 4-オキソブタン酸より実施例 60 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, d), 2.15-2.38 (4H, m), 2.60-2.83 (2H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.06-3.18 (1H, m), 3.53-3.82 (4H, m), 3.83-4.02 (2H, m), 5.50 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

【0118】

#### 実施例 68

(R) - t-ブチル 3 - [ 4 - ( 5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) - 1-ピペリジニル ] - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3-オキソプロピルカルバメートの合成:

(R)-4-(ベンジルオキシ)-2-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]  
]-4-オキソブタン酸より実施例60と同様にして得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 475 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, d), 2.14-2.35 (4H, m), 2.62-2.80 (2H, m), 2.93-3.01 (1H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.58-3.79 (4H, m), 3.86-3.99 (2H, m), 5.50 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

【0119】

#### 実施例69

(R)-N-[3-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

(R)-2-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸メチル745mg (1.48mmol)を、エタノール70mlに溶解し、パラジウム炭素(10%w/v)1.49gを加え、水素ガス雰囲気下、4.4気圧室温で、3.5時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下濃縮して得られる残渣より実施例50工程3-4と同様にして得た。

収量 567mg (1.23mmol) 収率 83%

MS (ESI,  $m/z$ ) 461 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (9H, d), 2.29-2.50 (4H, m), 2.65-2.90 (4H, m), 3.03-3.42 (4H, m), 3.68-3.80 (3H, m), 3.72-4.15 (3H, m), 6.95-6.99 (1H, m), 7.01-7.05 (2H, m), 7.08-7.19 (6H, m).

#### 実施例70

(S)-N-[3-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

実施例69と同様にして得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 461 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.19 (9H, d), 2.28-2.51 (4H, m), 2.63-2.90 (4H, m), 3.02-3.44 (4H, m), 3.64-3.83 (3H, m), 3.95-4.17 (3H, m), 6.94-7.07 (3H, m), 7.08-7.20 (6H, m).

【0120】

#### 実施例71

(S)-N-[4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

#### 工程1

(S)-4-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-メトキシ-5-オキソペンタン酸の合成:

(S)-5-(ベンジルオキシ)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-オキソペンタン酸より実施例50工程1と同様にして得た。

収量 7.44 g (28.5 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 430 (M-H)<sup>-</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.44 (9H, s), 1.90-2.01 (1H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.38-2.55 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.33-4.40 (1H, m), 5.16 (1H, br d).

#### 工程2

(S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-5-オキソペンタン酸 メチルエステルの合成:

上記工程1で得られる化合物5.20 g (17.5 mmol) より実施例50工程2と同様にして得た。

収量 8.35 g (16.2 mmol) 収率 93%

MS (ESI, m/z) 517 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.42 (9H, s), 1.92-2.04 (1H, m), 2.11-2.43 (7H, m), 2.96-3.11 (2H, m), 3.51 (1H, dt), 3.72 (3H, d), 3.89-3.98 (1H, m), 4.27 (1H, br s), 5.29 (1H, br d), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.30-7.35 (4H, m).

【0121】

## 工程3

(S)-2-[ (t-ブトキシカルボニル) アミノ ] -5-[ 4-(5H-ジベンソ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル ] -2-[ (2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ ] -5-オキソペンタン酸 メチルエステルの合成:

上記工程2で得られる化合物850mg (1.65mmol) より実施例50工程3と同様にして得た。

収量 840mg (1.68mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 501 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, d), 2.07-2.49 (8H, m), 2.96-3.12 (2H, m), 3.46-3.55 (1H, m), 3.71 (3H, d), 3.88-3.98 (1H, m), 4.38-4.46 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.06 (1H, br t), 7.16-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.36 (4H, m).

## 工程4

(S)-N-[ 4-[ 4-(5H-ジベンソ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル ] -1-(ヒドロキシメチル) -4-オキソブチル ] -2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

上記工程3で得られる化合物840mg (1.68mmol) をテトラヒドロフラン15mlに溶解し、アルゴン雰囲気下0℃で2M水素化ホウ素リチウム/テトラヒドロフラン溶液0.83mlを加え、室温で3時間攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、10分攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 100:1~20:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 717mg (1.52mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 473 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.16 (9H, d), 1.87-1.96 (2H, m), 2.13-2.50 (6H, m), 2.98

-3.12 (2H, m), 3.50-3.57 (3H, m), 3.76-3.92 (2H, m), 3.97 (1H, dt), 6.83-6.89 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.16-7.18 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.32-7.36 (4H, m).

【0122】

#### 実施例72

(R)-N-[4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

(R)-5-(ベンジルオキシ)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-オキソペンタン酸より実施例71と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 473 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.16 (9H, d), 1.88-1.96 (2H, m), 2.14-2.50 (6H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 3.50-3.57 (3H, m), 3.81 (2H, br s), 3.96 (1H, dt), 6.84-6.90 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.31-7.36 (4H, m).

【0123】

#### 実施例73

(R)-エチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

##### 工程1

(R)-4-[4[(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-[(エトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソブタン酸 メチルエステルの合成:

(R)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸メチル

2.13 mg (4.23 mmol) を 30 ml 酢酸エチルに溶解し、氷冷下 4 N 塩酸/酢酸エチル 30 ml を 10 分間で加え、室温で 6 時間攪拌した。減圧下溶

媒を留去し、残渣をジクロロメタン43mlに溶解し、氷冷下でジエチルピロカルボネート0.94ml (6.36mmol)、トリエチルアミン1.19ml (8.54mmol)を加えた。室温で2時間攪拌し、氷冷下塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 3：1～1：1）で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.83g (3.85mmol) 収率 91%

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (3H, dt), 2.13-2.34 (4H, m), 2.75 (1H, td), 2.91-3.17 (3H, m), 3.45-3.54 (1H, m), 3.74 (3H, d), 3.89 (1H, dt), 4.06-4.13 (2H, m), 4.56-4.62 (1H, m), 5.92 (1H, br t), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.36 (4H, m).

【0124】

## 工程2

(R) -エチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

上記工程1で得られる化合物1.82g (3.84mmol)より実施例71工程4と同様にして得た。

収量 1.54g (3.46mmol) 収率 90%

MS (ESI, m/z) 447 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.19-1.28 (3H, m), 2.14-2.30 (4H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.07-3.16 (1H, m), 3.45 (1H, br s), 3.58-3.64 (1H, m), 3.69-3.79 (2H, m), 3.90-3.98 (2H, m), 4.04-4.13 (2H, m), 5.64 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.37 (6H, m).

【0125】

## 実施例74

(S) -t-ブチル 4-[(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソプロ

## チルカルバメートの合成:

実施例71工程2で得られる化合物890mg (1.72mmol)より実施例71工程4と同様にして得た。

収量 776mg (1.59mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, d), 1.73-1.86 (1H, m), 1.92-2.00 (1H, m), 2.13-2.47 (6H, m), 2.93-3.13 (2H, m), 3.29(1H, br s), 3.51-3.56 (4H, m), 3.89-4.00 (1H, m), 5.09 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

## 実施例75

(R)-tert-ブチル 4-[(5H-ジベンゾ[a,d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチルカルバメートの合成:

実施例74と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, d), 1.73-1.89 (1H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.14-2.48 (6H, m), 2.93-3.13 (2H, m), 3.27 (1H, br s), 3.49-3.59 (4H, m), 3.89-4.01 (1H, m), 5.09 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.36 (4H, m).

[0126]

## 実施例76

tert-ブチル (1R)-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-3-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]プロピルカルバメートの合成:

## 工程1

メチル (2R)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソ-4-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]ブタノエートの合成:

ジクロロメタン20ml中の(S)-3-[(t-ブトキシカルボニル)アミ



ノ] -4-メトキシ-4-オキソブタン酸 1.290 g (5.22 mmol) に氷浴下で 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 1.00 g (5.22 mmol)、トリエチルアミン 0.73 ml (5.24 mmol)、4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)ピペリジン 1.351 g (4.84 mmol) を加え、室温で 1 晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後ジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 7：3～1：1）で精製して表題化合物を得た。

収量 1.645 g (3.23 mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 509 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, d), 2.48-3.24 (8H, m), 3.58-4.20 (5H, m), 4.52-4.66 (1H, m), 5.80 (1H, t), 7.17-7.32 (6H, m), 7.51 (2H, d).

【0127】

## 工程2

tert-ブチル (1R)-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-3-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]プロピルカルバメートの合成:

上記工程1で得られる化合物 714 mg (1.40 mmol) より実施例71工程4と同様にして得た。

収量 554 mg (1.15 mmol) 収率 82%

MS (ESI, m/z) 481 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, d), 2.49-3.22 (8H, m), 3.48-3.98 (5H, m), 4.15-4.26 (1H, m), 5.52 (1H, m), 7.17-7.31 (6H, m), 7.51 (2H, d).

【0128】

## 実施例77

N-{(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-3-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]プロピル}-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

## 工程1

メチル (2R) - 2 - [ (2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 - [4 - (9H-チオキサンテン-9-イリデン) - 1-ピペリジニル] プタノエートの合成:

実施例76工程1で得られる化合物821mg (1.61mmol) より実施例50工程3と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 493 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (9H, d), 2.46-3.26 (8H, m), 3.58-4.20 (5H, m), 4.81-4.96 (1H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.17-7.32 (6H, m), 7.51 (2H, d).

工程2

N - { (1R) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - オキソ - 3 - [4 - (9H-チオキサンテン-9-イリデン) - 1-ピペリジニル] プロピル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

上記工程1で得られる化合物全量より実施例71工程4と同様にして得た。

収量 574mg (1.24mmol) 収率 77% (2工程)

MS (ESI, m/z) 465 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (9H, d), 2.47-3.25 (8H, m), 3.62-4.27 (6H, m), 6.91-7.02 (1H, m), 7.17-7.31 (6H, m), 7.51 (2H, d).

【0129】

実施例78

(S) - N - [4 - [4 - (10, 11) - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン - 5 - イリデン] - 1 - ピペリジニル] - 1 - (ヒドロキシメチル) - 4 - オキソブチル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

実施例71の化合物1.91g (4.04mmol) を、エタノール100mLに溶解し、パラジウム炭素 (10% w/v) 2.5gを加え、水素ガス雰囲気下、5気圧室温で、3.5時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 60:1 ~ 20:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.77g (3.73mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.18 (9H, d), 1.90-1.99 (2H, m), 2.27-2.48 (6H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.53-3.64 (3H, m), 3.74-3.88 (2H, m), 4.06 (1H, dt), 6.89 (1H, dd), 7.02-7.04 (2H, m), 7.09-7.17 (6H, m).

【0130】

#### 実施例79

N-[(1S)-2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキシエチル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

#### 工程1

ピバロイル-L-セリンの合成:

L-セリン5.25g (50.0mmol)を1規定水酸化ナトリウム水溶液に溶解した。氷浴下で1規定水酸化ナトリウム水溶液50mlとジエチルエーテル12mlに溶解したピバリン酸クロライド5ml (40.6mmol)を25分間で同時に滴下した。2.5時間攪拌後1規定塩酸70mlを加え酸性にし酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し表題化合物を得た。

収量 3.95g (20.9mmol) 収率 52%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 1.12 (9H, s), 3.61-3.75 (2H, m), 4.19-4.26 (1H, m).

【0131】

#### 工程2

N-[(1S)-2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキシエチル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

ジクロロメタン20ml中の4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)ピペリジン1.231g (4.50mmol)に氷浴下で1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩880mg (4.59mmol)、トリエチルアミン0.63ml (4.52mmol)、ピバロイル-L-セリン860mg (4.55mmol)を加え、室温で1晩

撹拌した。1規定塩酸を加えた後ジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 7：3～1：2）で精製して表題化合物を得た。

収量 1.032 g (2.32 mmol) 収率 52%

MS (ESI, m/z) 445 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (9H, d), 2.14-2.44 (4H, m), 2.90-3.27 (2H, m), 3.61-4.06 (5H, m), 4.80-4.89 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.01-7.38 (8H, m).

【0132】

#### 実施例80

N-[(1R)-2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

D-セリンよりより実施例79と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 445 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (9H, d), 2.16-2.44 (4H, m), 2.90-3.26 (2H, m), 3.62-4.06 (5H, m), 4.79-4.89 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.01-7.38 (8H, m).

【0133】

#### 実施例81

N-{(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-4-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]ブチル}-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

#### 工程1

メチル (2S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-オキソ-5-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]ペンタノエート

実施例71工程1で得られる化合物511mg (1.96 mmol)、4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)ピペリジン470mg (1.68 mmol)より実施例50工程2と同様にして得た。

収量 742 mg (1.42 mmol) 収率 85%

MS (ESI, m/z) 523 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, d), 1.91-2.79 (8H, m), 2.88-3.18 (2H, m), 3.62-3.74 (1H, m), 3.75 (3H, d), 4.12-4.38 (2H, m), 5.26-5.37 (1H, m), 7.17-7.53 (8H, m).

【0134】

## 工程2

メチル (2S) - 2 - [ (2, 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ] - 5 - オキソ - 5 - [4 - (9H - チオキサンテン - 9 - イリデン) - 1 - ピペリジニル] ペンタノエートの合成:

上記工程1で得られる化合物73.6mg (1.41mmol) より実施例50工程3と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (9H, d), 2.04-2.80 (8H, m), 2.88-3.18 (2H, m), 3.60-3.78 (4H, m), 4.11-4.26 (1H, m), 4.41-4.52 (1H, m), 7.04 (1H, t), 7.17-7.33 (6H, m), 7.51 (2H, d).

## 工程3

N - { (1S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 4 - オキソ - 4 - [4 - (9H - チオキサンテン - 9 - イリデン) - 1 - ピペリジニル] ブチル} - 2, 2 - ジメチルプロパンアミドの合成:

上記工程1で得られる化合物全量より実施例71工程4と同様にして得た。

収量 564mg (1.18mmol) 収率 84% (2工程)

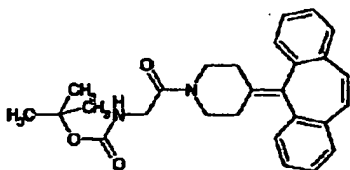
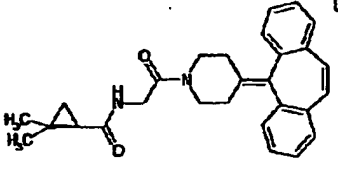
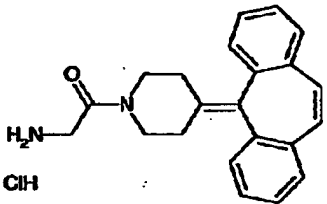
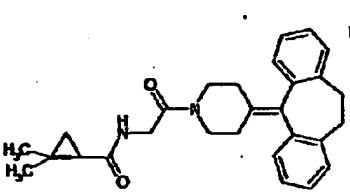
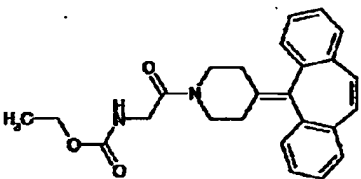
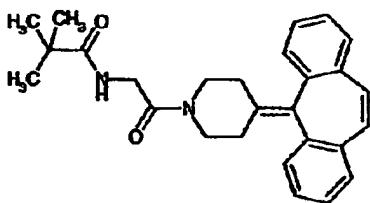
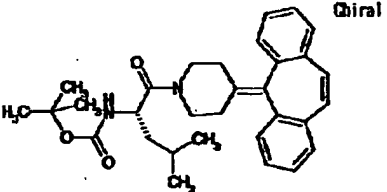
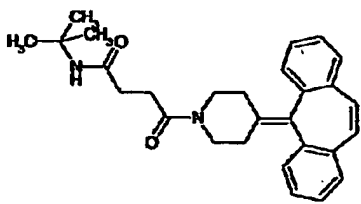
MS (ESI, m/z) 479 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, d), 1.86-2.02 (2H, m), 2.28-2.82 (6H, m), 2.92-3.18 (2H, m), 3.48-3.88 (5H, m), 4.14-4.26 (1H, m), 6.79-6.92 (1H, m), 7.17-7.31 (6H, m), 7.51 (2H, d).

実施例1~81で得た化合物の構造式を表1~10に示す

【0135】

【表1】

実施例	構造式	実施例	構造式
1		5	
2		6	
3		8	
4		9	

【0136】

【表2】

実施例	構造式	実施例	構造式
10	<p>OH</p>	14	
11		15	<p>Chiral</p>
12		16	
13		17	

[0137]

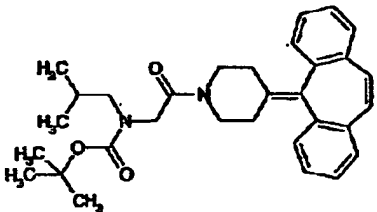
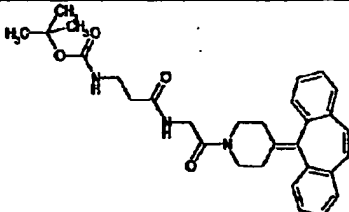
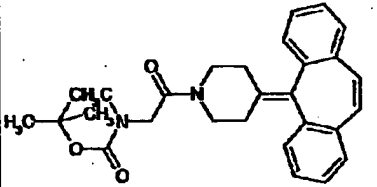
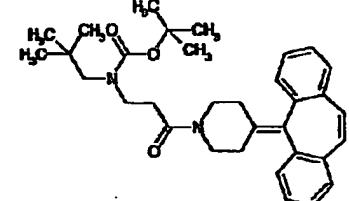
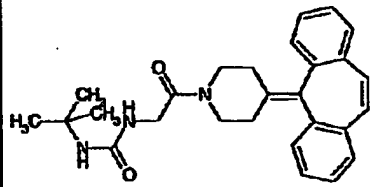
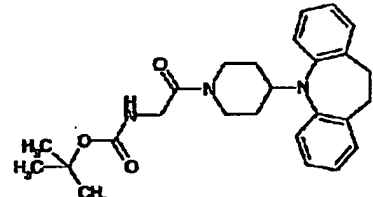
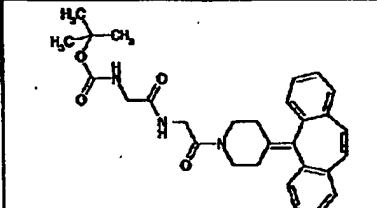
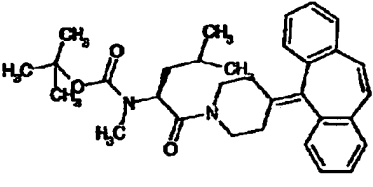
[表 3]

実施例	構造式	実施例	構造式
18		22	
19		23	
20		24	
21		25	



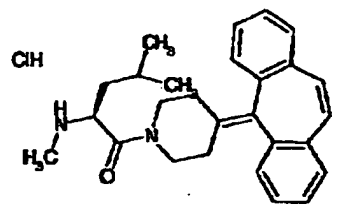
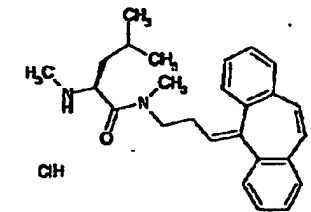
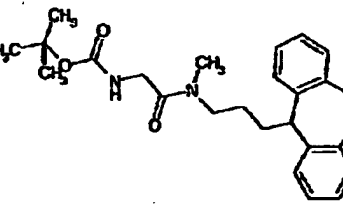
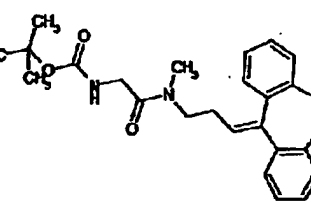
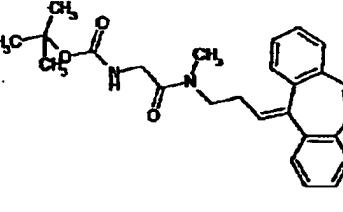
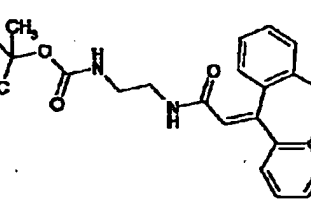
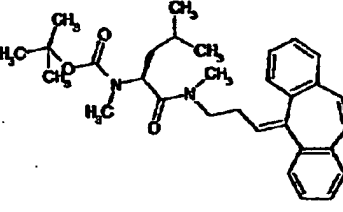
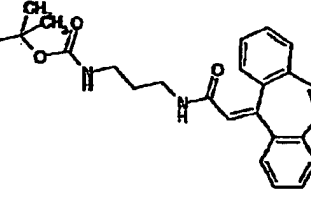
【0138】

【表4】

実施例	構造式	実施例	構造式
26		30	
27		31	
28		32	
29		33	

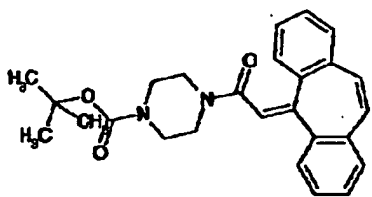
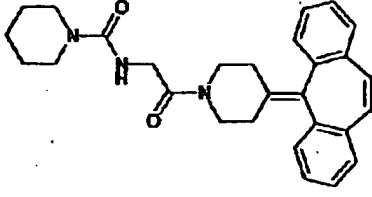
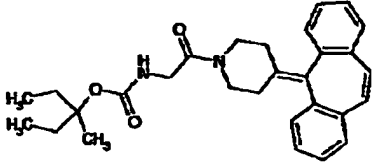
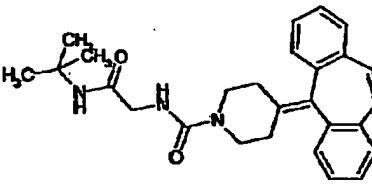
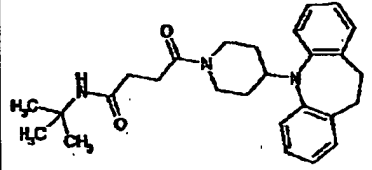
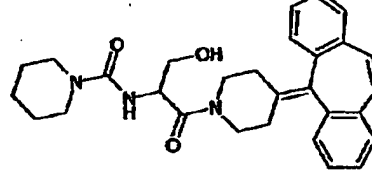
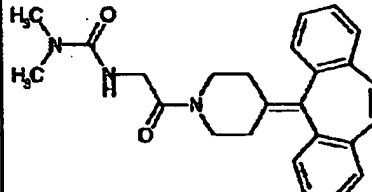
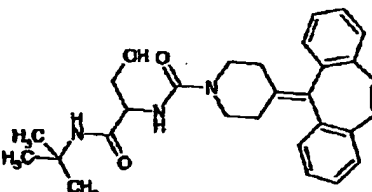
【0139】

【表5】

実施例	構造式	実施例	構造式
34		38	
35		39	
36		40	
37		41	

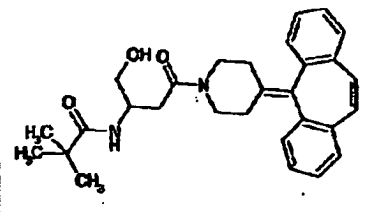
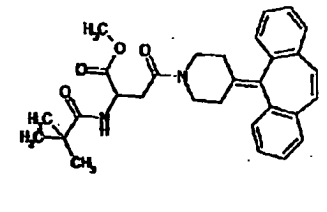
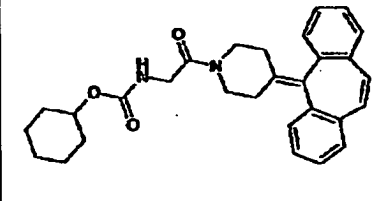
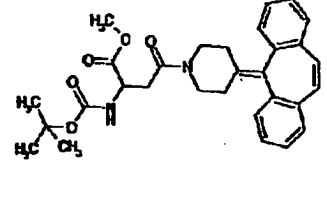
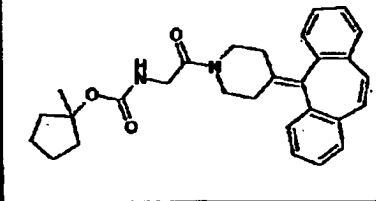
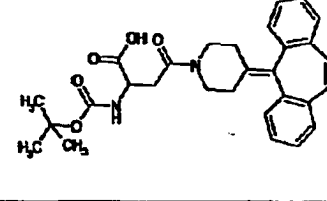
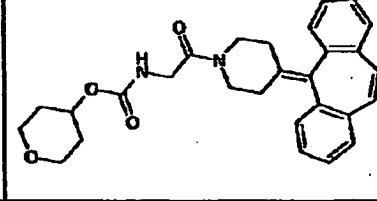
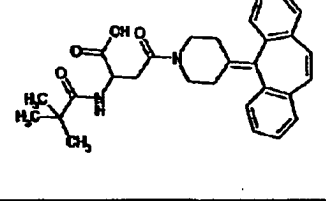
【0140】

【表6】

実施例	構造式	実施例	構造式
42		46	
43		47	
44		48	
45		49	

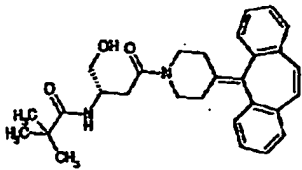
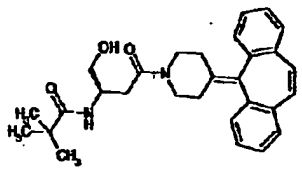
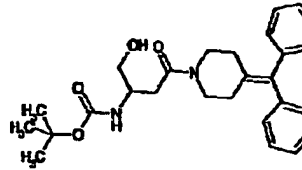
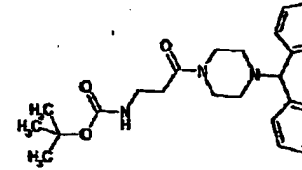
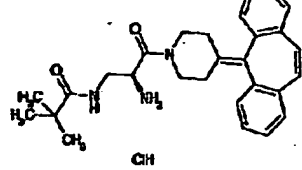
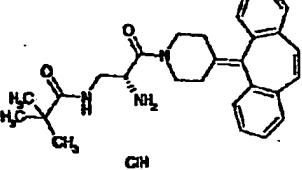
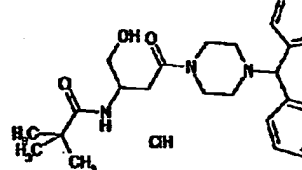
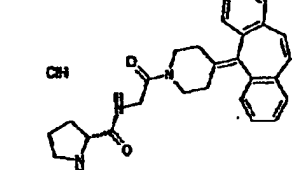
[0141]

[表7]

実施例	構造式	実施例	構造式
50		54	
51		55	
52		56	
53		57	

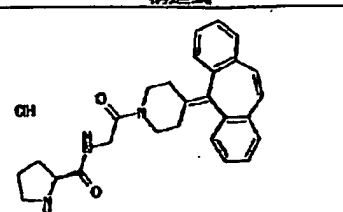
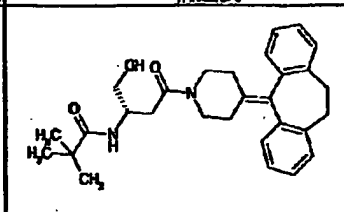
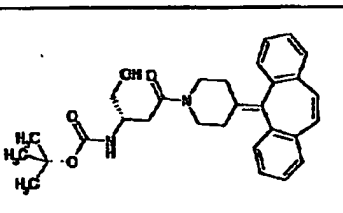
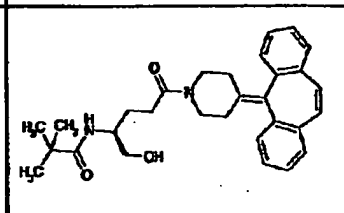
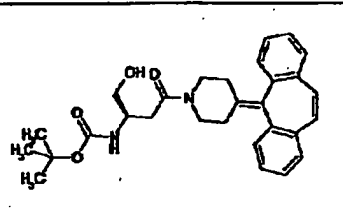
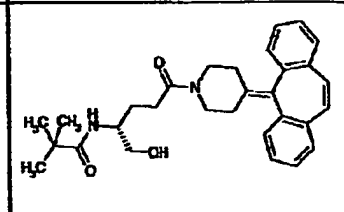
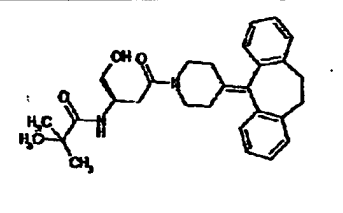
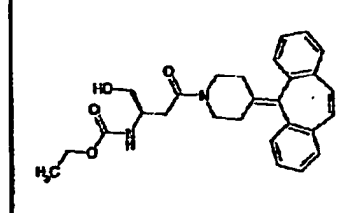
【0142】

【表8】

実施例	構造式	実施例	構造式
58		59	
60		61	
62		63	
64		65	

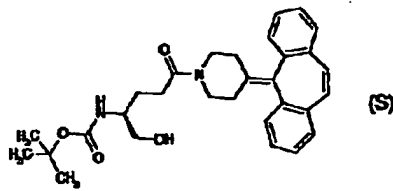
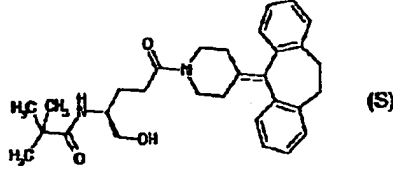
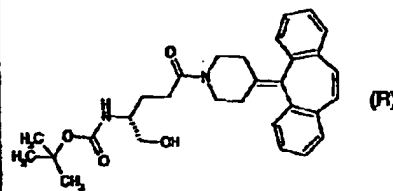
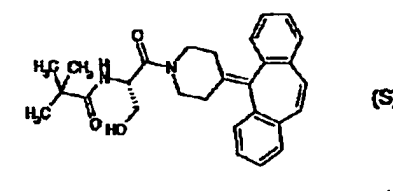
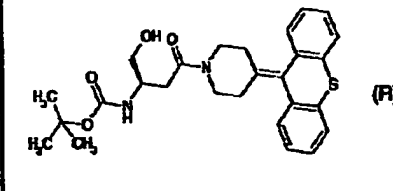
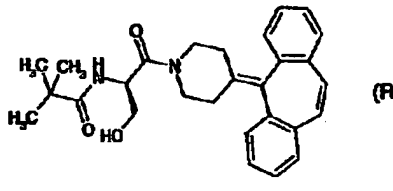
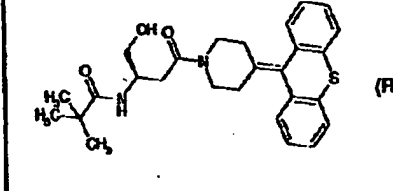
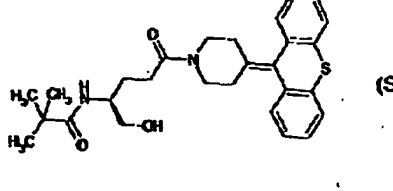
【0143】

【表9】

実施例	構造式	実施例	構造式
66		70	
67		71	
68		72	
69		73	

【0144】

【表10】

実施例	構造式	実施例	構造式
74		78	
75		79	
76		80	
77		81	

【0145】

(試験例) N型カルシウムチャンネル阻害活性(蛍光色素法)

ヒト神経芽腫細胞IMR-32はATCC(American Type Culture Collection)から入手した。培地はフェノールレッド不含、アールズ塩 (earle's salts supplyment) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO)に2mM L-グルタミン (GIBCO)、1mM ビルビン酸ナトリウムpH6.5 (GIBCO)、antibiotic/antimicotic混合液 (GIBCO)、10%牛胎児血清 (Cell Culture Tecnologies) を用いた。ポリ-L-リジン (SIGMA製) 処理、コラーゲン (COLLAGEN VITROGEN100: コラーゲン社製) 処理、を施したガラス底面の直径35mmディッシュ (イワキガラ

ス製)に3mlの $1 \times 10^5$ 個/mlのIMR-32細胞を播いた。1日培養後、終濃度1mMジブチルcAMP (dibutyl cAMP)、 $2.5 \mu\text{M}$  5-ブロモデオキシウリジン (bromodeoxyuridine) (SIGMA製)を添加し、さらに10から14日培養した細胞を活性測定に用いた。

上記のように調製したIMR-32細胞の培地を1mlの $2.5 \mu\text{M}$  fura-2/AM (同仁化学製)を含むフェノールレッド不含、アールス塩 (earle's salts supplyment) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO)に置換し、 $37^\circ\text{C}$ で30分間インキュベートした。次に培地をレコーディングメディウム ( $20\text{mM}$  HEPES-KOH、 $115\text{mM}$  NaCl、 $5.4\text{mM}$  KCl、 $0.8\text{mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $1.8\text{mM}$   $\text{CaCl}_2$ 、 $13.8\text{mM}$  D-グルコース)に置換した。N型カルシウムチャンネル阻害活性は、蛍光顕微鏡 (ニコン製)と画像解析装置ARGUS50 (浜松ホトニクス製)を用い測定解析した。すなわち $1 \mu\text{M}$ のニフェジピンを含有するレコーディングメディウム ( $20\text{mM}$  HEPES-KOH、 $115\text{mM}$  NaCl、 $5.4\text{mM}$  KCl、 $0.8\text{mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $1.8\text{mM}$   $\text{CaCl}_2$ 、 $13.8\text{mM}$  D-グルコース)をYチューブ法にて測定細胞に2分間環流投与し、その後60mM塩化カリウム含有刺激用薬剤をYチューブ法にて急速投与した。この時の細胞内カルシウム濃度変化をN型カルシウムチャンネル活性とした。次に同じ細胞に対し試験化合物を0.1、1、 $10 \mu\text{M}$ を含んだ60mM塩化カリウム含有刺激用薬剤を順次、Yチューブ法にて急速投与し、この時の細胞内カルシウム濃度変化を測定した。 $10 \mu\text{M}$ での阻害率 (%) からN型カルシウムチャンネル阻害活性を算出した。

【0146】

(試験例) L型カルシウムチャンネル阻害活性

ラット摘出胸部大動脈標本のKCl 拘縮に対する弛緩反応を利用した下記に示す方法により、本発明の新規ジアリアルアルケン誘導体及びジアリアルアルキル誘導体のL型カルシウムチャンネルに対する阻害活性を測定した。

#### 1) ラット摘出胸部大動脈標本の作成法

Wistar系ラットから摘出した胸部大動脈条片を用いた。血管をリング状になるように約3mm 幅で切断し、血管内皮細胞を機械的に除去した。標本を $\text{O}_2$  (95%)及び $\text{CO}_2$  (5%)の混合ガスを通気したTyrode液 ( $158.3 \text{ mM}$  NaCl、 $4.0 \text{ mM}$  KCl、 $1.0 \text{ mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $0.42 \text{ mM}$   $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、 $10 \text{ mM}$   $\text{NaHCO}_3$ 、 $2 \text{ mM}$   $\text{CaCl}_2$ 、 $5 \text{ mM}$  Glucose) 中の



ストレインゲージに懸垂し、2gの静止張力を負荷した。血管の張力はトランスデューサーを用い、張力用アンプ (EF-601G; 日本光電) により増幅してマルチペンレコーダー (理化電機工業) に記録した。実験は37℃の条件下で実施した。

【0147】

## 2) KCl拘縮に対する弛緩反応の測定

張力が安定した後に、標本槽内の栄養液をHigh  $K^+$  Tyrode液 (112.3 mM NaCl, 50 mM KCl, 1.05 mM  $MgCl_2$ , 0.42 mM  $NaH_2PO_4$ , 10 mM  $NaHCO_3$ , 2 mM  $CaCl_2$ , 5 mM glucose) に置換して収縮反応を得た。30分後、標本槽内をnormal Tyrode液に置換した。再び、標本槽内をHigh  $K^+$  Tyrode液に置換して収縮反応を観察し、最大収縮反応を得た後に試験化合物を90分間隔で $10^{-9}$ 、 $10^{-8}$ 、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}M$  になるように累積的に添加した。最大収縮反応に対する試験化合物の抑制率をL型カルシウムチャンネルに対する阻害活性の指標とした。

表11に蛍光色素法によるN型カルシウムチャンネル阻害活性 ( $10\mu M$ での阻害率: %) とL型カルシウムチャンネル阻害活性 (pIC50値) の測定結果を示す。pIC50とは、試験化合物の阻害活性を示すもので、50%阻害するのに必要な薬物濃度の負の対数である。

【0148】

【表11】

実施例	N型カルシウムチャンネル拮抗作用 10 $\mu$ M阻害率 (%)	L型カルシウムチャンネル拮抗作用 pIC <sub>50</sub>
実施例1	67	6.0
実施例9	83	6.3
実施例11	77	6.4
実施例16	75	5.9
実施例24	78	6.0
実施例41	76	5.9
実施例68	82	6.4
実施例71	74	5.9
実施例72	81	6.1
実施例73	75	5.7
実施例76	85	6.1
実施例78	84	5.6

【0149】

上記の結果から明らかな様に新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体は優れたN型選択的カルシウムチャンネル阻害活性を有しており、疼痛治療薬をはじめ、N型カルシウムチャンネルが関与する各種疾患の治療薬として有用である。

【0150】

【発明の効果】

本発明の新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体は選択的にN型カルシウムチャンネル阻害活性を示した。従って本発明の新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体は脳梗塞、脳出血（クモ膜下出

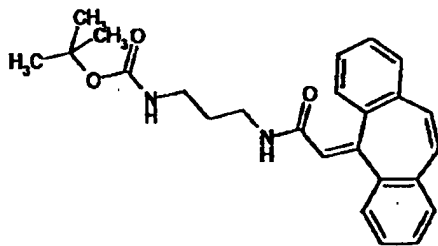
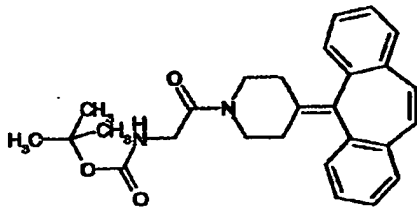
血を含む)などの発症後急性期の虚血による脳障害の改善、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患(progress neurodegenerative disease)の諸症状改善、頭部損傷による神経障害の改善、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛の改善、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛みの改善、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状の治療方法を提供するものである。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 N型カルシウムチャンネルに選択的に拮抗作用を有する新規化合物を提供すること。

【解決手段】 下記式で示されるジアリールアルケン誘導体、その類縁体及びそれらの医薬的に許容しうる塩は、N型カルシウムチャンネル拮抗活性を有し、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤の有効成分として有用である。



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000000066]

1. 変更年月日 1991年 7月 2日

[変更理由] 住所変更

住 所 東京都中央区京橋1丁目15番1号  
氏 名 味の素株式会社

## 日 本 国 特 許 庁

30.08.02

JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 20 SEP 2002

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 4月12日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-111067

[ST.10/C]:

[JP2002-111067]

出 願 人

Applicant(s):

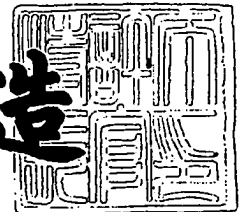
味の素株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2002年 5月27日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2002-3039071

【書類名】 特許願

【整理番号】 Y1J0299

【提出日】 平成14年 4月12日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 山元 崇

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 丹羽 誠司

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 大谷 佳代

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 大野 誠治

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 小金井 肇

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 岩山 聡

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 高原 章

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 小野 幸胤

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 武田 智子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 藤田 真一

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 茂木 馨子

【特許出願人】

【識別番号】 000000066

【氏名又は名称】 味の素株式会社

【代理人】

【識別番号】 100059959

【弁理士】

【氏名又は名称】 中村 稔

【選任した代理人】

【識別番号】 100067013



【弁理士】

【氏名又は名称】 大塚 文昭

【選任した代理人】

【識別番号】 100082005

【弁理士】

【氏名又は名称】 熊倉 禎男

【選任した代理人】

【識別番号】 100065189

【弁理士】

【氏名又は名称】 穴戸 嘉一

【選任した代理人】

【識別番号】 100096194

【弁理士】

【氏名又は名称】 竹内 英人

【選任した代理人】

【識別番号】 100074228

【弁理士】

【氏名又は名称】 今城 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100084009

【弁理士】

【氏名又は名称】 小川 信夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100082821

【弁理士】

【氏名又は名称】 村社 厚夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100086771

【弁理士】

【氏名又は名称】 西島 孝喜

【選任した代理人】

【識別番号】 100084663

【弁理士】

【氏名又は名称】 箱田 篤

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2001-263718

【出願日】 平成13年 8月31日

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2002- 14387

【出願日】 平成14年 1月23日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008604

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9911474

【ブルーフの要否】 要

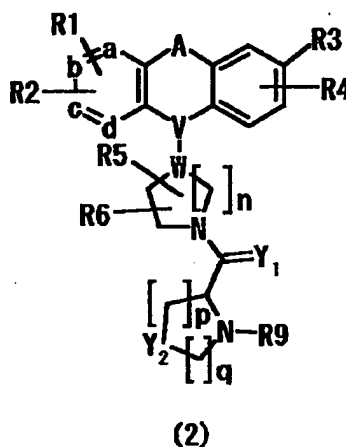
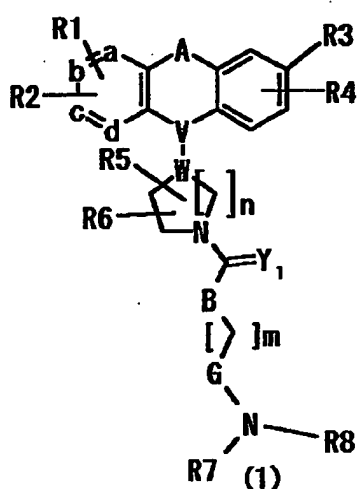
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規ジアリールアルケン誘導体及び新規ジアリールアルキル誘導体

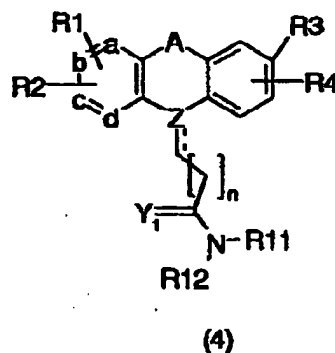
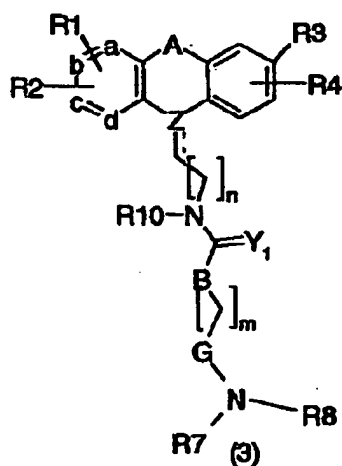
【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)、(2)、(3)又は(4)で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【化1】



【化2】



(式中、Aは  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ )

$-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}$   
 $\text{H}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{CO})-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{18}\text{R}^{19})-$  (ここで $\text{R}^{17}$   
 $\text{R}^{17}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $\text{R}^{18}$ 及び $\text{R}^{19}$ はそれぞれ独立にH、低  
 級アルキル、アリールおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$  (ここで $\text{R}^{15}$ は低級アルキル又はアリール  
 を表す。) から選択される) を表し;

a、b、cおよびdはそれぞれ独立して $\text{CR}^1$ あるいは $\text{CR}^2$ から選択され;

または、a、b、cおよびdのうちの1つはNであり;

各 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^4$ は独立して、H、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ または $-\text{SR}^{15}\text{N}(\text{R}^{16})_2$  (ここで $\text{R}^{14}$ はH、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル基を表し、 $\text{R}^{15}$ は低級アルキル又はアリールを表し、各 $\text{R}^{16}$ は独立してHおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ から選択され、tは1または2である) から選択され;

$\text{R}^3$ はHを表し;

V-Wは $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{CH}-\text{CH}$ 、 $\text{CH}-\text{N}$ 、または $\text{N}-\text{CH}$ を表し;

ZはC、CHまたはNから選択され (ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる) ;

nは0~3を表し、

$\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ は独立してH、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、低級アルキル、アリールを表し;

または $\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ は一緒になって $=\text{O}$ または $=\text{S}$ を表し;

$\text{Y}^1$ はOまたはSであり;

Bは $\text{NR}^{17a}$ 、 $-\text{NR}^{17a}(\text{CH}_2)_v\text{CHR}^{21}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_v-\text{CHR}^{21}-$ を表し (ここでvは0から3を表し、 $\text{R}^{17a}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $\text{R}^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{COOR}^{29}$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$  (ここで $\text{R}^{29}$ 、 $\text{R}^{30}$ はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、wは0~4を表す)、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す) ;

Gは $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-(\text{SO}_2)-$ 、または共有結合を表し;

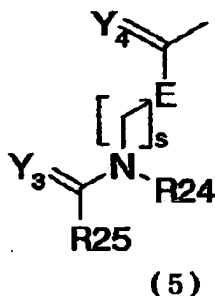
mは0から6を表し；

$Y^2$ はCまたはSであり；

p及びqはそれぞれ独立に1、2または3から選択され；

$R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ （ここで $R^{18a}$ はH、低級アルキル、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表し、 $R^{19a}$ はH、低級アルキル、アリールを表し；または $R^{18a}$ と $R^{19a}$ は一緒になってハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す）、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$ （ここで $R^{20}$ は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す）または下記一般式（5）で表される基であり；

【化3】



（式中 $Y^4$ 及び $Y^3$ はそれぞれO又はSを表し；sは0から6を表し；

Eは $NR^{22}$ 、 $CHR^{23}$ を表し（ここで $R^{22}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し； $R^{23}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2S$ 、 $CH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

$R^{24}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{25}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-OR^{18a}$ 、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$ （ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述した基を表す）を表す。）

$R^9$ はH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$

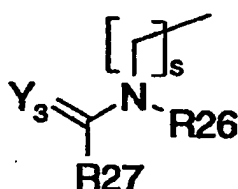
、 $-(CS)N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$ （ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述した基を表す）を表し；

$R^{10}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{11}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{12}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$ （ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述した基を表す）又は下記一般式（6）で表されるような置換基を表し；

【化4】



(6)

（式中sは1から6を表し；

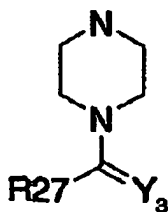
$Y^3$ は0またはSを表し；

$R^{26}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{27}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-OR^{18a}$ 、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$ （ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述した基を表す）を表す）；

または $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は窒素原子と一緒に下記一般式（7）で表されるような置換基を表す。

【化5】



(7)

（ここで $Y^3$ は0またはSを表し、 $R^{27}$ は前述した基を表す。））

【請求項2】 一般式（1）、（2）、（3）及び（4）中、

V-WがC=C、CH-CH、またはN-CHで表され；

ZはC、CHまたはNから選択され（ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる）；

Bが $\text{NR}^{17a}$ 、 $\text{CHR}^{21}$ 、 $\text{CH}_2\text{CHR}^{21}$ で表され（ここで $\text{R}^{17a}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $\text{R}^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

$\text{R}^{18a}$ がH、低級アルキル、アリールで表され、 $\text{R}^{19a}$ がH、低級アルキル、アリールで表され；または $\text{R}^{18a}$ と $\text{R}^{19a}$ が一緒になってハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルで表され、 $\text{R}^{25}$ 及び $\text{R}^{27}$ がそれぞれH、低級アルキル、アリール、 $-(\text{CO})\text{R}^{18a}$ 、 $-(\text{CS})\text{R}^{18a}$ 、 $-(\text{CO})\text{NR}^{18a}\text{R}^{19a}$ 、 $-(\text{CS})\text{NR}^{18a}\text{R}^{19a}$ 、 $-(\text{CO})\text{OR}^{20}$ または $-(\text{CS})\text{OR}^{20}$ で表わされる請求項1記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【請求項3】 一般式（1）、（2）、（3）及び（4）中、

Aが $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ を表し；

a、b、cおよびdがそれぞれCHを表し；

$\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ がそれぞれHを表し；

$\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ がそれぞれHを表し；

または $\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ が一緒になって $=\text{O}$ を表し；

nが1または2を表し、

$\text{Y}^1$ がOを表し；

Bが $\text{NR}^{17a}$ 、 $\text{CHR}^{21}$ 、 $\text{CH}_2\text{CHR}^{21}$ を表し（ここで $\text{R}^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ を表す）；

Gが $-(\text{CO})-$ または共有結合を表し；

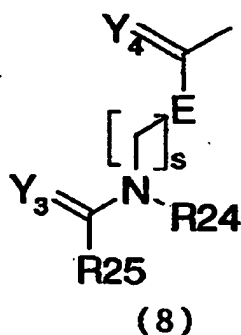
mが0から6を表し；

p及びqがそれぞれ1を表し；

$\text{R}^7$ 及び $\text{R}^8$ がそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、 $-(\text{CO})\text{R}^{18a}$ （ここで $\text{R}^{18a}$

$8a$  は H、低級アルキル、アリールを表す)、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、(ここで  $R^{19a}$  は H、低級アルキル、アリールであり; または  $R^{18a}$  と一緒になってハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す)、 $-(CO)OR^{20}$  (ここで  $R^{20}$  は炭素数 1 から 12 のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す) または下記一般式 (8) で表される基であり;

【化 6】



(式中  $Y^4$  及び  $Y^3$  はそれぞれ 0 を表し;  $s$  は 1 または 2 を表し;

$E$  は  $CHR^{23}$  を表し (ここで  $R^{23}$  は H を表す);

$R^{24}$  は H を表し;

$R^{25}$  は  $-(CO)OR^{20}$  を表す);

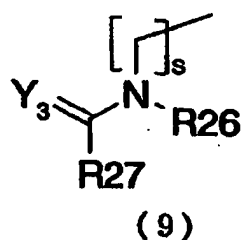
$R^9$  が  $-(CO)OR^{20}$  を表し;

$R^{10}$  が H を表し;

$R^{11}$  が H を表し;

$R^{12}$  が下記一般式 (9) で表されるような置換基を表し;

【化 7】



(式中  $s$  は 2 または 3 を表し;



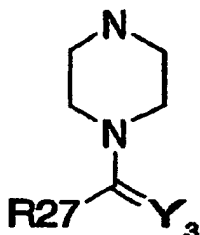
Y<sub>3</sub>はOを表し；

R<sup>26</sup>はHを表し；

R<sup>27</sup>は-(CO)OR<sup>20</sup>を表す)

またはR<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>が窒素原子と一緒に下記一般式(10)で表されるような置換基を表す請求項2記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【化8】



(10)

【請求項4】 一般式(1)中、Aが-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を表し；

a、b、cおよびdがそれぞれCHを表し；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がそれぞれHを表し；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>がそれぞれHを表し；

V-WがC=Cを表し；

nが2を表し；

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>がそれぞれHを表し；

Y<sup>1</sup>がOを表す請求項3記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【請求項5】 一般式(1)、(2)、(3)及び(4)中、

V-WがC=C、CH-CH、またはN-CHで表され；

ZがC、CHまたはNから選択され(ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる)；

Bが-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-CHR<sup>21</sup>を表し(ここでvは2または3を表し、R<sup>21</sup>はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、-CH<sub>2</sub>SH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>(CO)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CO)NH<sub>2</sub>、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イ

ミダゾイルメチルを表す) ;

$R^{18a}$ がH、低級アルキル、アリールで表され、 $R^{19a}$ がH、低級アルキル、アリールで表され; または $R^{18a}$ と $R^{19a}$ が一緒になってハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルで表される請求項1記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【請求項6】 一般式(1)中、

Aが $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ を表し;

a、b、cおよびdがそれぞれCHを表し;

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ がそれぞれHを表し;

V-Wが $C=C$ を表し;

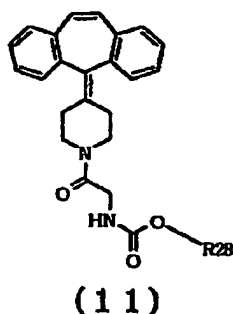
mが0を、nは2を表し;

$Y^1$ が酸素原子を表し、Gが共有結合を表し、

$R^7$ 及び $R^8$ がそれぞれ独立にH、低級アルキル、 $-(CO)R^{18a}$ (ここで $R^{18a}$ はH、低級アルキル、アリールを表す)、 $-(CO)OR^{20}$ (ここで $R^{20}$ は炭素数1から12のアルキル基、アリールを表す)で表される請求項5記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【請求項7】 下記一般式(11)で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

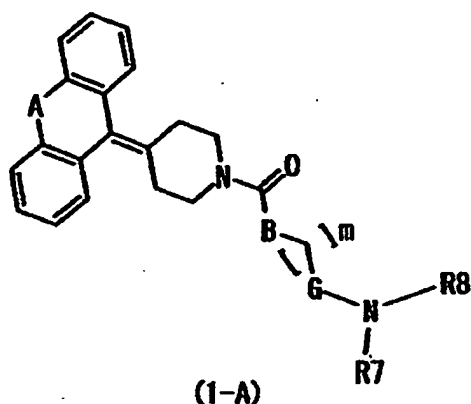
【化9】



(式中、 $R^{28}$ は炭素数1から12のアルキル基または炭素数1から12の環状アルキル基または環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す。)

【請求項8】 下記一般式(1-A)で表されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【化10】



(式中、Aは  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ を表し；

Bは  $-(\text{CH}_2)_v-\text{CHR}^{21}-$ を表し(ここでvは0から3を表し、 $\text{R}^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{COOR}^{29}$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ (ここで $\text{R}^{29}$ 、 $\text{R}^{30}$ はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、wは0～4を表す)を表す)；

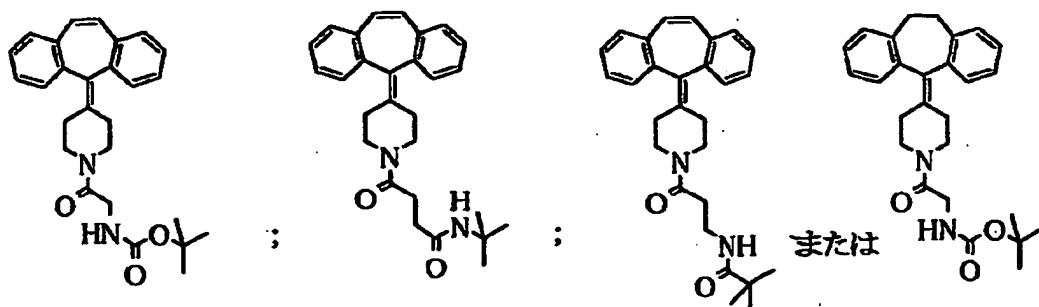
Gは  $-(\text{CO})-$ または共有結合を表し；

mは0から6を表し；

$\text{R}^7$ 及び $\text{R}^8$ はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、 $-(\text{CO})\text{R}^{18a}$ (ここで $\text{R}^{18a}$ はH、低級アルキル、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す)、 $-(\text{CO})\text{OR}^{20}$ (ここで $\text{R}^{20}$ は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す)。

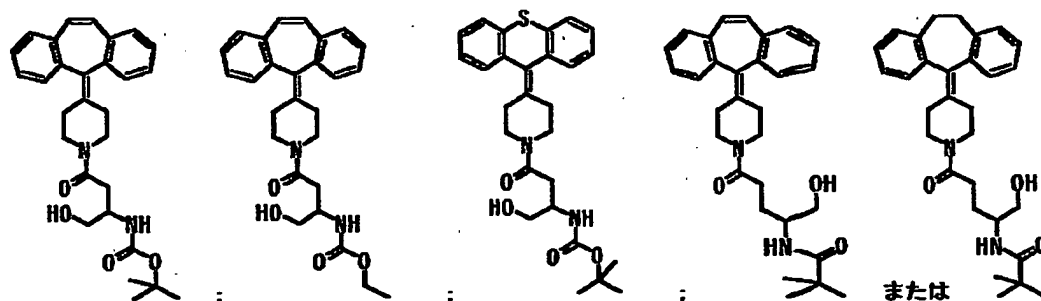
【請求項9】 下記式で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【化11】



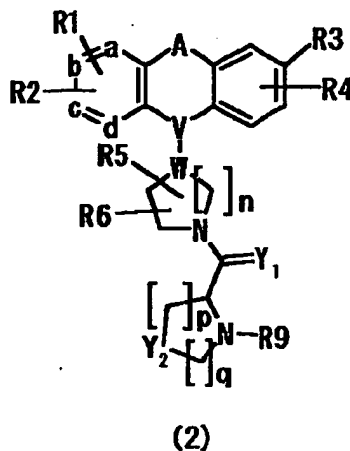
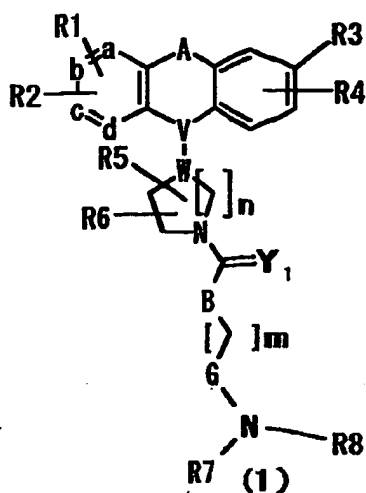
【請求項10】 下記式で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【化12】

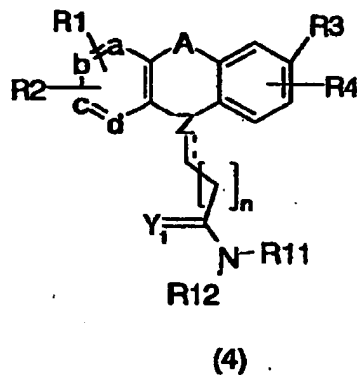
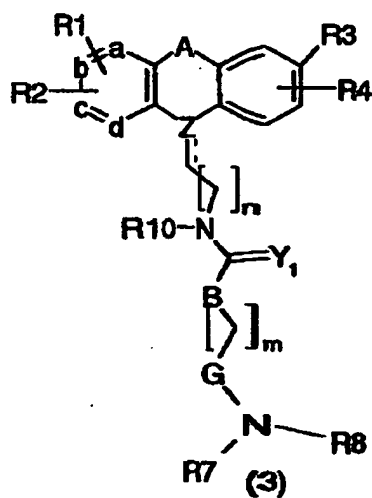


【請求項11】 下記一般式（1）、（2）、（3）又は（4）で表されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらを医薬的に許容しうる塩を有効成分とする神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

## 【化13】



## 【化14】



(式中、Aは  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{CO})-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{18}\text{R}^{19})-$  (ここで  $\text{R}^{17}$  はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $\text{R}^{18}$  及び  $\text{R}^{19}$  はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリールおよび  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$  (ここで  $\text{R}^{15}$  は低級アルキル又はアリールを表す。) から選択される) を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれ独立して  $\text{CR}^1$  あるいは  $\text{CR}^2$  から選択され；

または、a、b、cおよびdのうちの1つはNであり；

各 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は独立して、H、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S(O)}_t\text{R}^{15}$ 、 $-\text{N(R}^{14})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC(O)R}^{14}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{COO}$   $\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}\text{C(O)OR}^{15}$ または $-\text{SR}^{15}\text{N(R}^{16})_2$ （ここで $\text{R}^{14}$ はH、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル基を表し、 $\text{R}^{15}$ は低級アルキル又はアリールを表し、各 $\text{R}^{16}$ は独立してHおよび $-\text{C(O)OR}^{15}$ から選択され、 $t$ は1または2である）から選択され；

$\text{V}-\text{W}$ は $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{CH}-\text{CH}$ 、 $\text{CH}-\text{N}$ 、または $\text{N}-\text{CH}$ を表し；

$\text{Z}$ はC、CHまたはNから選択され（ただし $\text{Z}$ がCのとき点線で表される結合は二重結合となり、 $\text{Z}$ がCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる）

$n$ は0～3を表し、

$\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ は独立してH、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、低級アルキル、アリールを表し；

または $\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ は一緒になって $=\text{O}$ または $=\text{S}$ を表し；

$\text{Y}^1$ はOまたはSであり；

$\text{B}$ は $\text{NR}^{17a}$ 、 $-\text{NR}^{17a}(\text{CH}_2)_v\text{CHR}^{21}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_v-\text{CHR}^{21}-$ を表し（ここで $v$ は0から3を表し、 $\text{R}^{17a}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $\text{R}^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{COOR}^{29}$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ （ここで $\text{R}^{29}$ 、 $\text{R}^{30}$ はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 $w$ は0～4を表す）、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC(NH}_2)=\text{NH}$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

$\text{G}$ は $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-(\text{SO}_2)-$ 、または共有結合を表し；

$m$ は0から6を表し；

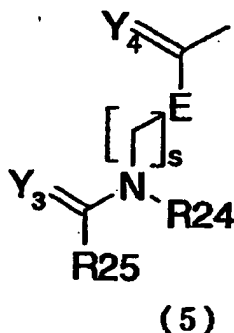
$\text{Y}^2$ はCまたはSであり；

$p$ 及び $q$ はそれぞれ独立に1、2または3から選択され；

$\text{R}^7$ 及び $\text{R}^8$ はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、 $-(\text{CO})\text{R}^{18a}$ 、 $-(\text{CS})\text{R}^{18a}$ 、 $-(\text{CO})\text{NR}^{18a}\text{R}^{19a}$ 、 $-(\text{CS})\text{NR}^{18a}\text{R}^{19a}$ （ここで $\text{R}^{18a}$ はH、低級アルキル、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表し、 $\text{R}^{19a}$ はH、低級アルキル、アリールを表し；または $\text{R}^{18a}$ と $\text{R}^{19a}$ は一緒になってハロゲン、 $-\text{CF}_3$

、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す)  
 、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$  (ここで $R^{20}$ は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基、アリール低級アルキル基を表す) または下記一般式(5)で表される基であり;

【化15】



(式中 $Y^4$ 及び $Y^3$ はそれぞれ0又はSを表し;  $s$ は0から6を表し;

$E$ は $NR^{22}$ 、 $CHR^{23}$ を表し(ここで $R^{22}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し;  
 $R^{23}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2S$   
 $CH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(C$   
 $H_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-  
 イミダゾイルメチルを表す);

$R^{24}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し;

$R^{25}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-OR^{18a}$ 、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)N$   
 $R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$  (ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R$   
 $^{20}$ は前述した基を表す)を表す。)

$R^9$ はH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$   
 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$  (ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述  
 した基を表す)を表し;

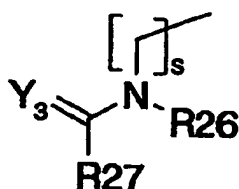
$R^{10}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し;

$R^{11}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し;

$R^{12}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$   
 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$  (ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述した

基を表す)又は下記一般式(6)で表されるような置換基を表し;

【化16】



(6)

(式中sは1から6を表し;

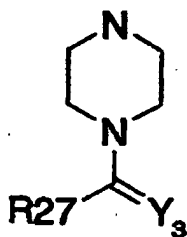
$Y^3$ は0またはSを表し;

$R^{26}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し;

$R^{27}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-OR^{18a}$ 、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$  (ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述した基を表す)を表す);

または $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は窒素原子と一緒に下記一般式(7)で表されるような置換基を表す。

【化17】



(7)

(ここで $R^{27}$ は前述した基を表する。))

【請求項12】 一般式(1)、(2)、(3)及び(4)中、

V-WがC=C、CH-CH、またはN-CHで表され;

ZがC、CHまたはNから選択され(ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる); Bが $NR^{17a}$ 、 $CHR^{21}$ 、 $CH_2CHR^{21}$ で表され(ここで $R^{17a}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $R^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-C$



$\text{H}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、ペンジル、4-ヒドロキシペンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す)；

$\text{R}^{18a}$ がH、低級アルキル、アリールで表され、 $\text{R}^{19a}$ がH、低級アルキル、アリールで表され；または

$\text{R}^{18a}$ と $\text{R}^{19a}$ が一緒になってハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルで表され、 $\text{R}^{25}$ と $\text{R}^{27}$ がそれぞれH、低級アルキル、アリール、 $-(\text{CO})\text{R}^{18a}$ 、 $-(\text{CS})\text{R}^{18a}$ 、 $-(\text{CO})\text{N R}^{18a}\text{R}^{19a}$ 、 $-(\text{CS})\text{N R}^{18a}\text{R}^{19a}$ 、 $-(\text{CO})\text{OR}^{20}$ または $-(\text{CS})\text{OR}^{20}$ で表わされる請求項10記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

【請求項13】 請求項2～4、7、9のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらを医薬的に許容しうる塩を有効成分とする神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

【請求項14】 請求項5、6、8、10のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらを医薬的に許容しうる塩を有効成分とする神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

【請求項15】 請求項11記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

【請求項16】 請求項12記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

【請求項17】 請求項2～4、7、9のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

【請求項18】 請求項5、6、8、10のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

【請求項19】 請求項1記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

【請求項20】 請求項請求項2～4、7、9のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

【請求項21】 請求項5、6、8、10のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規なジアリールアルケン誘導体及び医薬品としてのジアリールアルケン誘導体の使用に関するものである。また、本発明は新規なジアリールアルキル誘導体及び医薬品としてのジアリールアルキル誘導体の使用に関するものである。神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛み、脊髄損傷や糖尿病に伴う疼痛、脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管

性痴呆及びALS などの進行性脳変性疾患 (progress neurodegenerative disease)、頭部損傷による神経障害、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状などの病態時にN型カルシウムチャンネルの活性化の関与が示されており、本発明の化合物はそのN型カルシウムチャンネル活性化に対する阻害作用を示し、これにより上記疾患の治療薬として有用な化合物に関する。

【0002】

#### 【従来の技術】

カルシウムチャンネルは現在L、N、P、Q、R、T型サブタイプに分類され、各サブタイプは臓器特異的に分布している。特にN型カルシウムチャンネルは、中枢神経、末梢神経及び副腎髄質細胞に広く分布しており、神経細胞死、血中カテコラミン動態制御、知覚などの感覚制御に関与していることが知られている。

N型カルシウムチャンネルを選択的に阻害するペプチドとして、オメガコノトキシンGVIAおよびオメガコノトキシンMVIIA が知られている。オメガコノトキシンMVIIA はホルマリン惹起疼痛、ホットプレート疼痛、末梢神経ニューロパチーによる疼痛等を動物実験で抑制することが確認されていることから (J. Pharmacol. Exp. Ther. 269 (3) 1117-1123, 1994.; J. Pharmacol. Exp. Ther. 274 (2) 666-672, 1995.)、臨床的に脊髄損傷、糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛 (例えば帯状疱疹後疼痛、糖尿病性ニューロパチー、局所性複雑疼痛症候群: complex regional pain syndrome、腕神経叢引き抜き損傷、三叉神経痛、脊髄損傷後疼痛、拘束性ニューロパチー、中枢痛、手術後の痛み等が挙げられる。) 、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛みに関連していると考えられている。また、オメガコノトキシンGVIAおよびオメガコノトキシンMVIIAは脳スライス標本からの興奮性神経伝達物質の放出を抑制し、動物実験においても脳血管障害時の神経細胞壊死の進展を防止することが確認されており、臨床的にN型カルシウムチャンネル阻害作用を持つ化合物は脳梗塞、脳出血 (クモ膜下出血を含む) などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏

病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患 (progress neuro-degenerative disease)、頭部損傷による神経障害の治療に有効であると考えられている。さらに、オメガコノトキシンGVIAは培養交感神経細胞からのカテコラミン放出、支配神経の電気刺激による摘出血管の収縮反応し、イヌ副腎髄質からのカテコラミン分泌亢進等を抑制することから、N型カルシウムチャンネル阻害作用を持つ化合物は臨床的に気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患に有効と考えられている (Neuropharmacol. 32, 1141, 1993.)。

## 【0003】

これまでN型カルシウムチャンネルに選択的に作用する幾つかのペプチド性および非ペプチド性の化合物が開示されているが (例えばWO 9313128、WO 9849144、WO 9901438、WO 9932446)、いずれも実際の薬剤としての使用には至っていない。また、これまでのN型カルシウムチャンネルに作用する化合物はN型以外のカルシウムチャンネルにも作用を示すものがあり (Br. J. Pharmacol. 122 (1) 37-42, 1997.)、例えば降圧作用に非常に関連のあるL型カルシウムチャンネルに対しても拮抗作用を示す化合物はN型カルシウムチャンネル拮抗剤の適応症 (脳卒中、神経痛、末期癌や脊髄損傷時の痛み止めなど) には禁忌であった。そのため、N型カルシウムチャンネルに選択的で且つ高活性な拮抗剤が強く望まれていた。さらに最近では患者に対するQOL (Quality of life)の向上が求められており、経口投与可能な薬剤が必要と考えられている。特に、末期癌患者や脊髄損傷患者の鎮痛薬としての適用を考えた時、患者の薬を飲む回数や投与量を減らせるのであれば、さらなるQOLの向上につながる事が考えられる。

## 【0004】

しかし、今まで公知になっているN型カルシウムチャンネル拮抗剤は、ペプチドであるが為に消化管で吸収されなかったり、化学的に不安定であるが為に消化管で分解されてしまったりと、この問題を解決するには不十分であった。

一方、種々のジアリールアルケン誘導体やジアリールアルキル誘導体がこれまで報告されている (WO 8803138, WO 9510516, WO 9630363, WO 95631478, US 59 94364, 特開平8-291142)。しかしながら、ここで報告された化合物並びにこれ

に類似するジアリールアルケン誘導体およびジアリールアルキル誘導体が、選択的N型カルシウムチャンネル阻害作用を有すると記載された文献はなかった。

【0005】

また、本発明の化合物と類似の構造を持つピペリジン誘導体の特開平8-3135号公報に報告されているが、これらはセロトニンリセプター2を強力に阻害する抗血小板薬であり、そのセロトニン拮抗作用から、虚血性疾患や偏頭痛などの治療に有用であり、またその抗血小板作用から各種虚血性疾患や慢性動脈閉塞症に基づく疼痛などの治療に有効であると記載されている。しかしながら、本発明の化合物は、セロトニン拮抗作用はほとんど示さないことから、特開平8-3135号公報記載のピペリジン誘導体とは異なるものと言える。

また、本発明で報告された化合物と類似の構造を持ち、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、じん麻疹などの疾患に有効なピペリジン誘導体（特開平8-291142）が報告されているが、これらは抗ヒスタミン、抗ロイコトリエン剤であり、本発明で報告された神経細胞に直接作用して上記疾患に対して効果を発揮するN型カルシウムチャンネル拮抗剤とは作用メカニズムが本質的に異なるものである。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、N型カルシウムチャンネルに選択的に拮抗作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、N型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤を提供することを目的とする。

【0007】

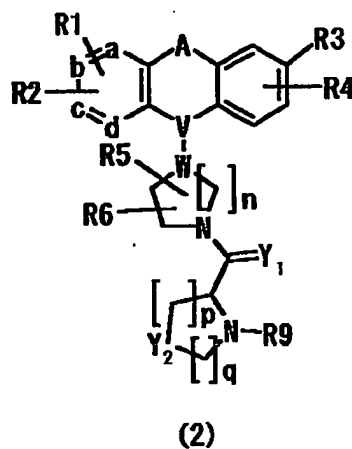
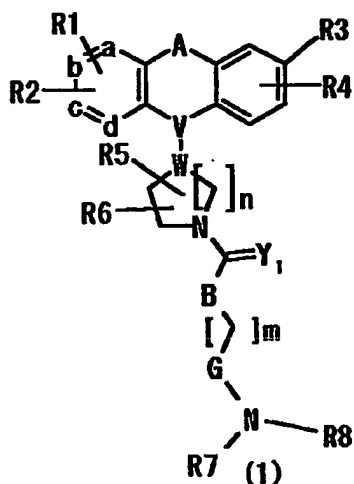
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決するために、新規のジアリールアルケン誘導体やジアリールアルキル誘導体化合物を種々合成し、そのN型カルシウムチャンネル阻害活性（蛍光色素法で測定）とL型カルシウムチャンネル阻害活性（ラット摘出胸部大動脈標本のKCl 拘縮に対する弛緩反応）を調べた結果、ある特定のジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体が優れた選択的N型カルシウムチャンネル拮抗作用を有することを見出し、且つ、疼痛動物モデルにおいて顕著な治療効果を示すことを確認し、本発明を完成するに至った。本発明に係わる化合物は、経口吸収性を有し、薬効の持続性があり、上記疾患の治療剤に有用である。

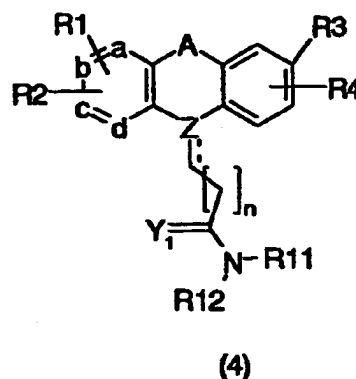
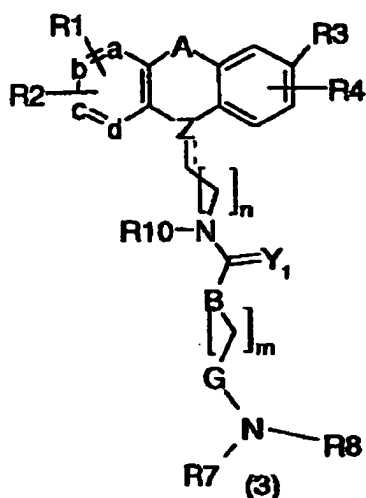
すなわち、本発明は、下記一般式（1）、（2）、（3）又は（4）で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びこれらの医薬的に許容しうる塩、並びにそれらを有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤及び医薬組成物を提供する。

【0008】

【化18】



【化19】



(式中、Aは  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{H}_2)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{CO})-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{18}\text{R}^{19})-$  (ここで  $\text{R}^{17}$  はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $\text{R}^{18}$  及び  $\text{R}^{19}$  はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリールおよび  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$  (ここで  $\text{R}^{15}$  は低級アルキル又はアリールを表す。) から選択される) を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれ独立して  $\text{CR}^1$  あるいは  $\text{CR}^2$  から選択され；

または、a、b、cおよびdのうちの1つはNであり；

各  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^4$  は独立して、H、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$  または  $-\text{SR}^{15}\text{N}(\text{R}^{16})_2$  (ここで  $\text{R}^{14}$  はH、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル基を表し、 $\text{R}^{15}$  は低級アルキル又はアリールを表し、各  $\text{R}^{16}$  は独立してHおよび  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$  から選択され、tは1または2である) から選択され；

$\text{R}^3$  はHを表し；

V-Wは  $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{CH}-\text{CH}$ 、 $\text{CH}-\text{N}$ 、または  $\text{N}-\text{CH}$  を表し；

ZはC、CHまたはNから選択され (ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる) ；

$n$ は0~3を表し、

$R^5$ 及び $R^6$ は独立してH、ハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを表し；

または $R^5$ 及び $R^6$ は一緒になって=Oまたは=Sを表し；

$Y^1$ はOまたはSであり；

$B$ は $NR^{17a}$ 、 $-NR^{17a}(CH_2)_vCHR^{21}-$ 、 $-(CH_2)_v-CHR^{21}-$ を表し（ここで $v$ は0から3を表し、 $R^{17a}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $R^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、 $-(CH_2)_w-COOR^{29}$ 、 $-(CH_2)_w-NR^{29}R^{30}$ （ここで $R^{29}$ 、 $R^{30}$ はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 $w$ は0~4を表す）、 $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

$G$ は $-(CO)-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、または共有結合を表し；

$m$ は0から6を表し；

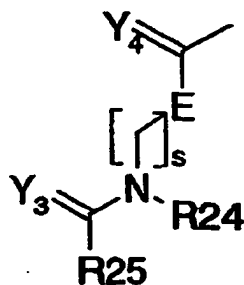
$Y^2$ はCまたはSであり；

$p$ 及び $q$ はそれぞれ独立に1、2または3から選択され；

$R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ （ここで $R^{18a}$ はH、低級アルキル、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表し、 $R^{19a}$ はH、低級アルキル、アリールを表し；または $R^{18a}$ と $R^{19a}$ は一緒になってハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す）、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$ （ここで $R^{20}$ は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す）または下記一般式（5）で表される基であり；



【化20】



(5)

(式中 $Y^4$ 及び $Y^3$ はそれぞれO又はSを表し；sは0から6を表し；

$E$ は $NR^{22}$ 、 $CHR^{23}$ を表し（ここで $R^{22}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し； $R^{23}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2S$ 、 $CH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

$R^{24}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{25}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-OR^{18a}$ 、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$ （ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述した基を表す）を表す。）

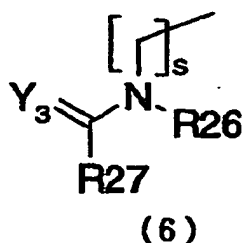
$R^9$ はH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$ （ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述した基を表す）を表し；

$R^{10}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{11}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{12}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$ （ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述した基を表す）又は下記一般式（6）で表されるような置換基を表し；

## 【化 2 1】



(式中sは1から6を表し；

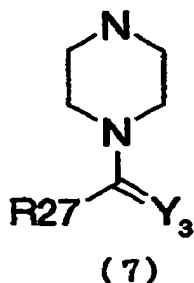
$Y^3$ はOまたはSを表し；

$R^{26}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

$R^{27}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-OR^{18a}$ 、 $(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$  (ここで $R^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{20}$ は前述した基を表す) を表す)；

または $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は窒素原子と一緒に下記一般式(7)で表されるような置換基を表す。

## 【化 2 2】



(ここで $R^{27}$ は前述した基を表する。))

本発明は、又、上記ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体(但し、式(1)、(2)、(3)及び(4)中、 $R^3$ は、 $R^4$ で定義されるのと同じ基を表し、 $R^{20}$ は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基、アリール低級アルキル基を表す)、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行

性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤を提供する。さらに上記を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供する。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明に於ける「低級」という語は、炭素数が1～6の基を示している。アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アルキルチオ基、アルカノイル基の成分としてのアルキル基は直鎖若しくは分岐鎖状であることができる。メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基がそのようなアルキル基の例である。これらのうち、炭素数が1～4の基が好ましい。アリール低級アルキル基は例えばベンジル基等が挙げられる。ヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄等が挙げられる。ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示している。本明細書において、アリール基は、置換及び無置換のアリール基を意味し、好ましくはフェニル及び置換されたフェニル基でありハロゲン、アルキル及びアルコキシが特に置換基として考えられる。シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。鎖中にヘテロ原子を含んでも良いシクロアルキル基の例としては、テトラヒドロピラニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基等が挙げられる。

【0010】

上記一般式(1)、(2)、(3)、(4)においてAで表される基は  $-\text{CH}=\text{C}-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ が好ましく、特に  $-\text{CH}=\text{CH}-$ が好ましい。

a、b、cおよびdはそれぞれ独立してCHが好ましい。

$\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ は水素原子が好ましい。

V-Wで表される基は好ましくは  $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{CH}-\text{CH}$ 、または  $\text{N}-\text{CH}$ から選択され、特に  $\text{C}=\text{C}$ が好ましい。

Zで表される基は好ましくはC、CHまたはNから選択され(ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる)、特に好ましくはCである。

$n$ は好ましくは1または2を表し、特に好ましくは2である。

$R^5$ 及び $R^6$ は水素原子が好ましく、または $R^5$ 及び $R^6$ は一緒になって=Oが好ましい。

# 【0011】

$Y^1$ は好ましくは酸素原子を表す。

Bで表される基である $NR^{17a}$ 、 $-NR^{17a}(CH_2)_vCHR^{21}-$ の $R^{17}$ としては水素原子が好ましく、 $-NR^{17a}(CH_2)_vCHR^{21}-$ 、 $-(CH_2)_v-CHR^{21}-$ の $R^{21}$ としては水素原子、ヒドロキシメチル基が好ましい。Bとしては $-(CH_2)_v-CHR^{21}$ が特に好ましい。 $v$ は0から3が好ましいが特に2と3が好ましい。

またGで表される基は $-(CO)-$ または共有結合が好ましい。

$m$ は0~6を表し、0から3が好ましい。

$p$ 及び $q$ は好ましくはそれぞれ独立に1を表し、 $Y^2$ は炭素原子及び硫黄原子のいずれもが好ましい。

# 【0012】

$R^7$ 及び $R^8$ として水素原子、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}$ 、 $R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ が好ましい。ここで $R^{18a}$ は低級アルキルが好ましいが特にメチル基、エチル基、イソプロピル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基が好ましい。 $R^{19a}$ は水素原子、低級アルキル基が好ましく、または $R^{18a}$ と一緒にシクロアルキルを形成するものが好ましい。 $R^{20}$ としては低級アルキル基が好ましく特にメチル基、エチル基、イソプロピル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基が好ましい。

または $R^7$ 及び $R^8$ として上記一般式(5)で表される基が好ましい。式中 $s$ は0~2が好ましく、 $E$ は好ましくは $CHR^{23}$ を表し(ここで $R^{23}$ は好ましくはHを表す)、 $Y^3$ 、 $Y^4$ は好ましくはOを表す; また $R^{24}$ は好ましくはHを表し、 $R^{25}$ は好ましくは $-OR^{18a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ を表す。

$R^9$ として $-(CO)OR^{20}$ が好ましい。

$R^{10}$ は好ましくはHを表し;

$R^{11}$ は好ましくはHを表し;

$R^{12}$ は好ましくは上記一般式(6)で表されるような置換基を表し;

(式中sは好ましくは2または3を表し；Y3は好ましくは0を表し；

$R^{26}$ は好ましくはHを表し； $R^{27}$ は好ましくは $-OR^{20}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ を表す)

または $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は窒素原子と一緒に上記一般式(7)で表されるような置換基を表すのが好ましい。(式中、 $Y^3$ は好ましくは0を表し、 $R^{27}$ は好ましくは $-OR^{18a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ を表す)

また不斉炭素原子を有する場合その立体配置は(R)体、(S)体またはそれらの混合物のいずれもが好ましい。

### 【0013】

又、一般式(1)、(2)、(3)及び(4)中、

V-WがC=C、CH-CH、またはN-CHで表され；

ZはC、CHまたはNから選択され(ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる)；

Bが $NR^{17a}$ 、 $CHR^{21}$ 、 $CH_2CHR^{21}$ で表され(ここで $R^{17a}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $R^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す)；

$R^{18a}$ がH、低級アルキル、アリールで表され、 $R^{19a}$ がH、低級アルキル、アリールで表され；または $R^{18a}$ と $R^{19a}$ が一緒になってハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルで表され、 $R^{25}$ 及び $R^{27}$ がそれぞれH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$ で表わされるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩が好ましい。

### 【0014】

又、一般式(1)、(2)、(3)及び(4)中、

Aが $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ を表し；

a、b、cおよびdがそれぞれCHを表し；

$R^3$ 及び $R^4$ がそれぞれHを表し；

$R^5$ 及び $R^6$ がそれぞれHを表し；

または $R^5$ 及び $R^6$ が一緒になって=Oを表し；

$n$ が1または2を表し、

$Y^1$ が0を表し；

Bが $NR^{17a}$ 、 $CHR^{21}$ 、 $CH_2CHR^{21}$ を表し（ここで $R^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、 $-CH_2OH$ を表す）；

Gが $-(CO)-$ または共有結合を表し；

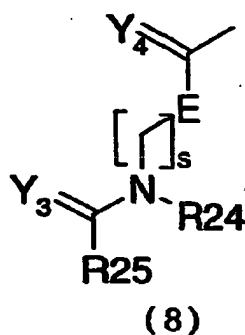
$m$ が0から6を表し；

p及びqがそれぞれ1を表し；

$R^7$ 及び $R^8$ がそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ （ここで $R^{18a}$ はH、低級アルキル、アリールを表す）、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、（ここで $R^{19a}$ はH、低級アルキル、アリールであり；または $R^{18a}$ と一緒にハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す）、 $-(CO)OR^{20}$ （ここで $R^{20}$ は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す）または下記一般式（8）で表される基であり；

【0015】

【化23】



【0016】

（式中 $Y^4$ 及び $Y^3$ はそれぞれ0を表し； $s$ は1または2を表し；

Eは $CHR^{23}$ を表し（ここで $R^{23}$ はHを表す）；

$R^{24}$ はHを表し；

$R^{25}$ は $-(CO)OR^{20}$ を表す) ;

$R^9$ が $-(CO)OR^{20}$ を表し ;

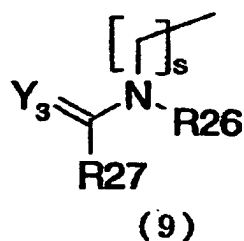
$R^{10}$ がHを表し ;

$R^{11}$ がHを表し ;

$R^{12}$ が下記一般式(9)で表されるような置換基を表し ;

【0017】

【化24】



【0018】

(式中sは2または3を表し ;

$Y_3$ はOを表し ;

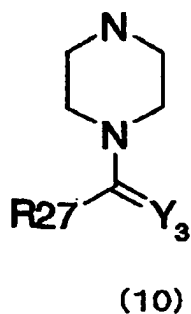
$R^{26}$ はHを表し ;

$R^{27}$ は $-(CO)OR^{20}$ を表す)

または $R^{11}$ 及び $R^{12}$ が窒素原子と一緒に下記一般式(10)で表されるような置換基を表すジアリアルアルケン誘導体、ジアリアルアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩が好ましい。

【0019】

【化25】



【0020】

又、一般式(1)中、Aが $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表し；

a、b、cおよびdがそれぞれCHを表し；

$\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ がそれぞれHを表し；

$\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ がそれぞれHを表し；

V-Wが $\text{C}=\text{C}$ を表し；

nが2を表し；

$\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ がそれぞれHを表し；

$\text{Y}^1$ が0を表すジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル

誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩が好ましい。

【0021】

又、一般式(1)、(2)、(3)及び(4)中、

V-Wが $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{CH}-\text{CH}$ 、または $\text{N}-\text{CH}$ で表され；

ZがC、CHまたはNから選択され(ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる)；

Bが $-(\text{CH}_2)_v-\text{CHR}^{21}$ を表し(ここでvは2または3を表し、 $\text{R}^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す)；

$\text{R}^{18a}$ がH、低級アルキル、アリールで表され、 $\text{R}^{19a}$ がH、低級アルキル、アリールで表され；または $\text{R}^{18a}$ と $\text{R}^{19a}$ が一緒になってハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルで表されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩が好ましい。

【0022】

又、一般式(1)中、

Aが $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表し；

a、b、cおよびdがそれぞれCHを表し；

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ がそれぞれHを表し；

V-Wが $\text{C}=\text{C}$ を表し；



mが0を、nは2を表し；

$Y^1$ が酸素原子を表し、Gが共有結合を表し、

$R^7$ 及び $R^8$ がそれぞれ独立にH、低級アルキル、 $-(CO)R^{18a}$ （ここで $R^{18a}$ はH、低級アルキル、アリールを表す）、 $-(CO)OR^{20}$ （ここで $R^{20}$ は炭素数1から12のアルキル基、アリールを表す）で表されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩が好ましい。

【0023】

本発明では、これらのうちのうち、Aが $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ を表し；

a、b、cおよびdがそれぞれCHを表し；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ がそれぞれHを表し；

V-Wが $C=C$ を表し；

ZがCかつ点線で表される結合が二重結合を表し；

nが2を表し；

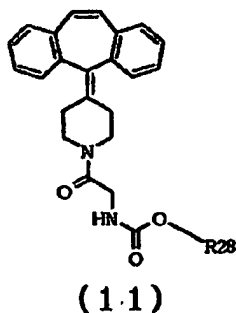
$Y^1$ が0を表すのが好ましい。

本発明では、一般式(1)～(4)中、一般式(1)で表される化合物が好ましく、特に上記好ましい基を有する化合物がさらに好ましい。

本発明では、これらのうち、下記一般式(11)で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩がさらに好ましい。

【0024】

【化26】



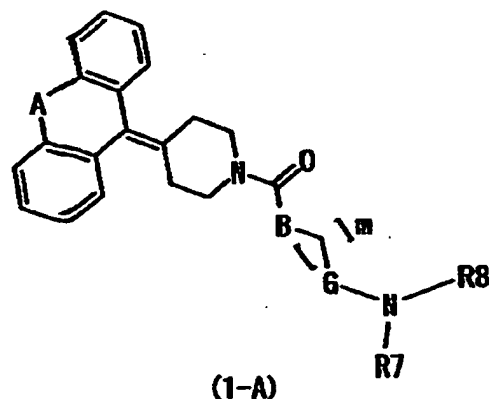
(式中、R28は炭素数1から12のアルキル基または炭素数1から12の環状

アルキル基または環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基である。好ましくは分岐アルキル基であり、特に炭素数3～8の分岐アルキル基が好ましい。)

【0025】

本発明では、又下記一般式(1-A)で表されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩が好ましい。

【化27】



(式中、Aは  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ を表し；

Bは  $-(\text{CH}_2)_v-\text{CHR}^{21}-$ を表し(ここでvは0から3を表し、 $\text{R}^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{COOR}^{29}$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ (ここで $\text{R}^{29}$ 、 $\text{R}^{30}$ はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、wは0～4を表す)を表す)；

Gは  $-(\text{CO})-$ または共有結合を表し；

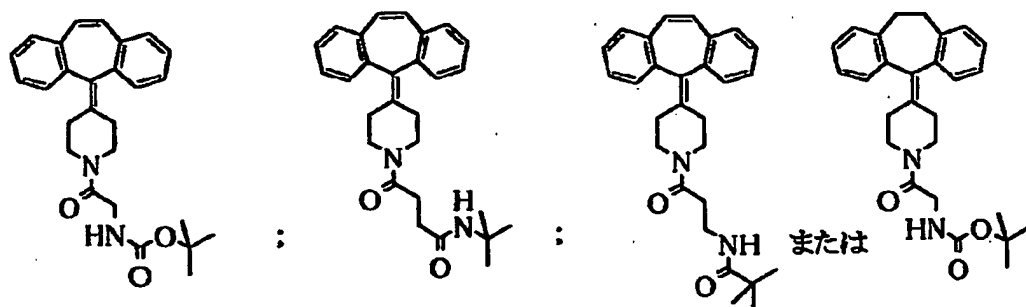
mは0から6を表し；

$\text{R}^7$ 及び $\text{R}^8$ はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、 $-(\text{CO})\text{R}^{18a}$ (ここで $\text{R}^{18a}$ はH、低級アルキル、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す)、 $-(\text{CO})\text{OR}^{20}$ 、(ここで $\text{R}^{20}$ は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す)。

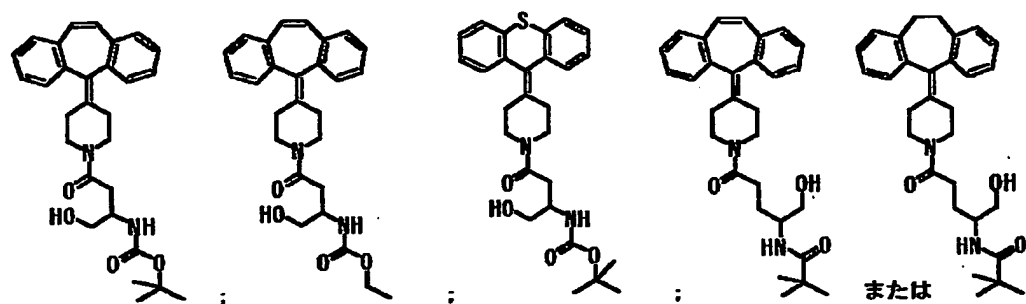
【0026】

本発明では、又下記式で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩が好ましい。

【化28】



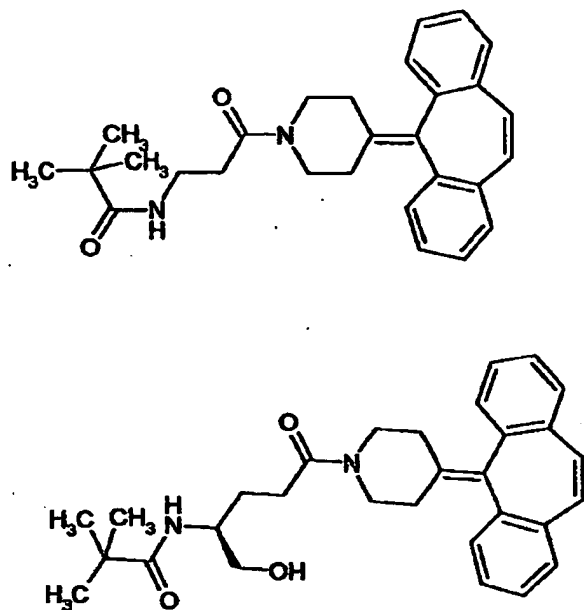
【化29】



【0027】

特に、下記式で示される化合物、その類縁体又はそれらの医薬的に許容し得る塩が好ましい。

【化 30】



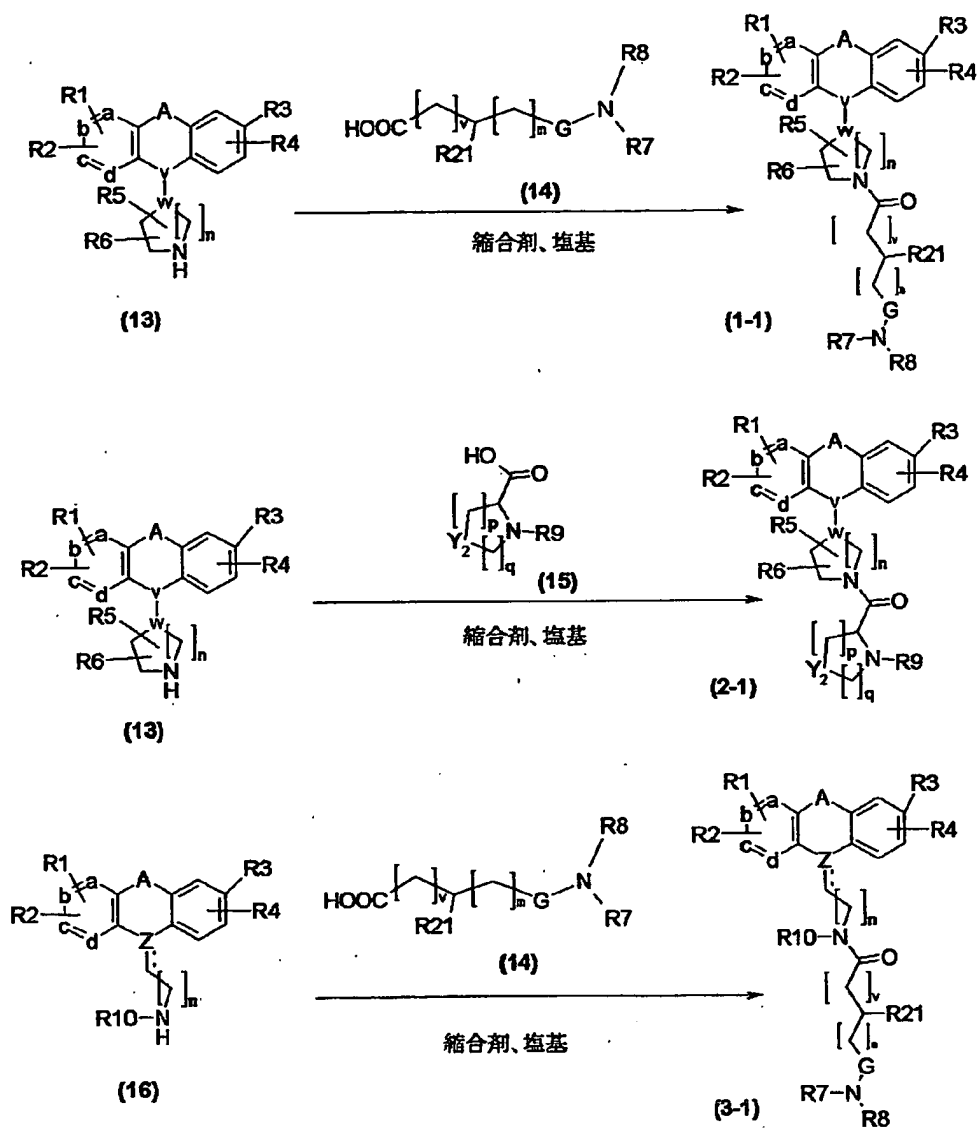
【0028】

本発明のジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体（１）、（２）、（３）および（４）は次に示した方法を用いることにより製造する事ができる。

例えば、一般式（１）および（３）において、 $Y_1$ が酸素原子であり、 $B$ が $-(CH_2)_Y-CHR^{21}$ であり、 $R_5$ と $R_6$ が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体（１－１）および（３－１）、また一般式（２）において、 $Y_1$ が酸素原子であり、 $R_5$ と $R_6$ が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体（２－１）は次の様にして製造することができる。

【0029】

【化31】



## 【0030】

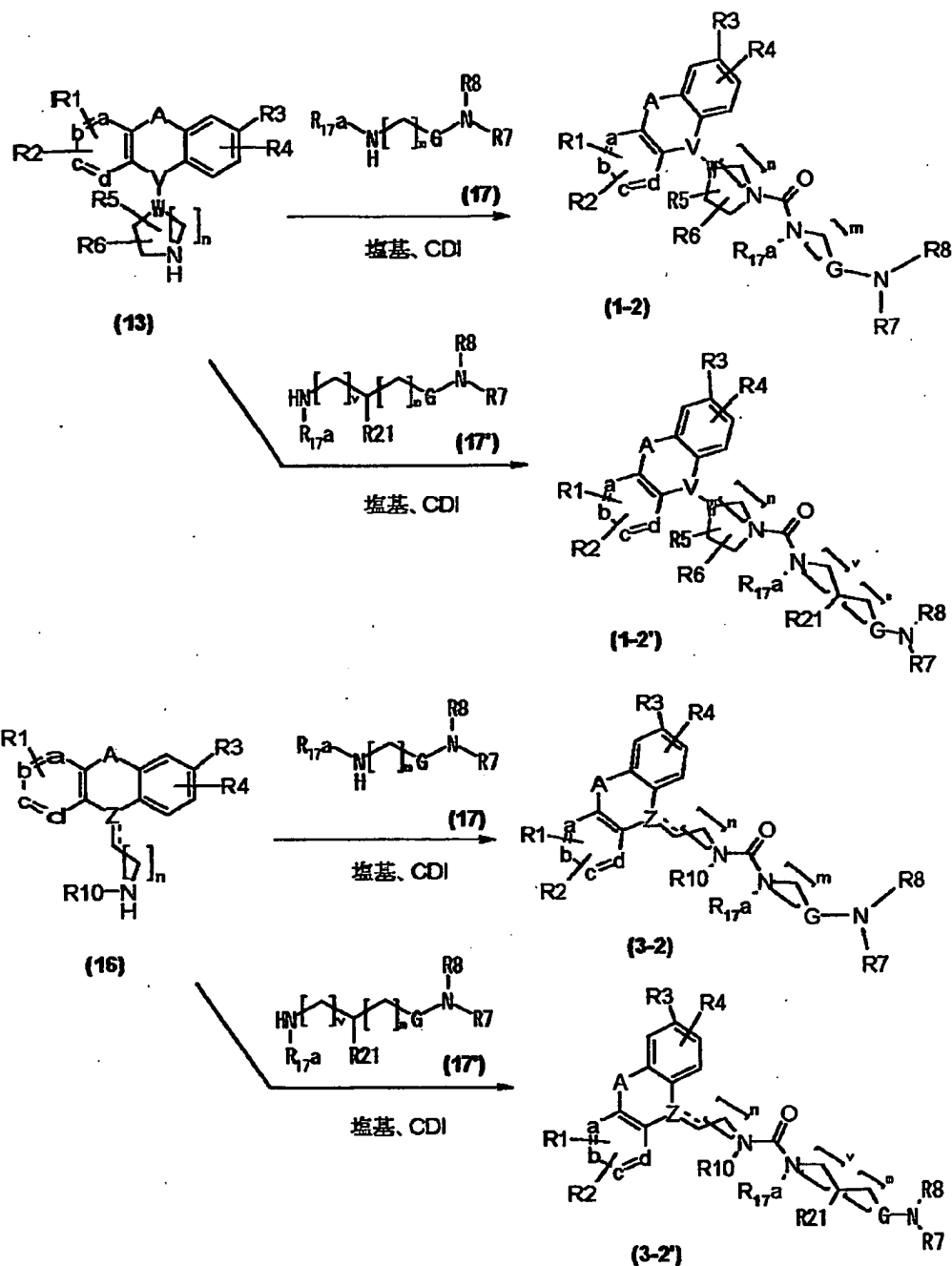
アミン(13)または(16)とカルボン酸(14)または(15)とを例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて縮合し、目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体を得ることができる。このとき、3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)ピロリジンについては[Patent: Fr1522934]にしたがって合成した。また $R^{21}$ がヒドロキシアルキル基である(1-1)、(1-3)は $R^{21}$ に対応するエステルを有する(14)または水酸基を保護した(14)を用いて縮合後エステルを水素化ホウ素リチウム等の還元剤で還元あるいは保護基を脱保護することにより得ることもできる。 $R^{21}$ 中にカルボキシル基を有する(1-1)、(1-3)は $R^{21}$ に対応するエステルを有する(14)を用いて縮合後エステルを例えば水酸化ナトリウム等の塩基を用いて加水分解することによっても得られる。また $R^{21}$ 中に1級または2級アミノ基を有する(1-1)、(1-3)はたとえばtert-ブトキシカルボニル基等でアミノ基を保護した(14)を用いて縮合後酸等によって脱保護することによっても得られる。

## 【0031】

また、一般式(1)および(3)において、 $Y_1$ が酸素原子であり、Bが $NR^{17a}$ 、 $-NR^{17a}(CH_2)_vCHR^{21}-$ であり、R5とR6が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体(1-2)、(1-2')、(3-2)および(3-2')は例えば次の様にして製造することができる。

【0032】

【化32】



【0033】

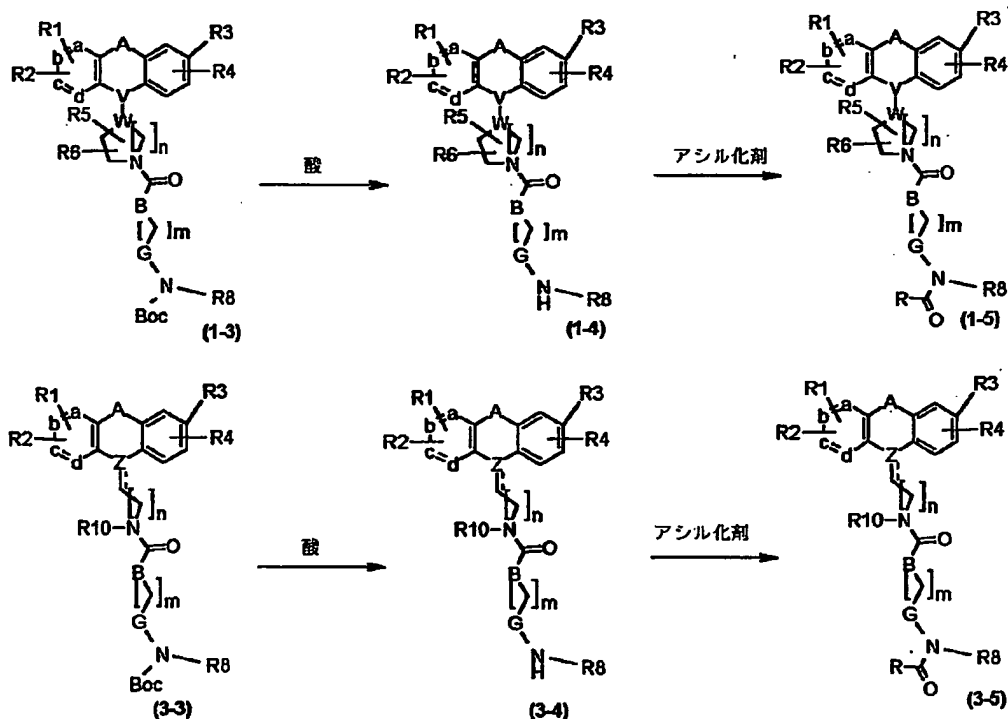
アミン (13) または (16) とアミン (17) または (17') とを例えば  
 トリエチルアミン等の塩基存在下、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾ

ール (CDI) と反応させ目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体を得ることができる。また  $R^{21}$  がヒドロキシアルキル基である (1-2')、(3-2') は  $R^{21}$  に対応するエステルを有する (17') または水酸基を保護した (17') を用いて縮合後エステルを水素化ホウ素リチウム等の還元剤で還元あるいは保護基を脱保護することにより得ることもできる。

#### 【0034】

(1-3) および (3-3) において、次のように  $t$ -ブトキシカルボニル基 (Boc 基) が存在している場合、例えばトリフルオロ酢酸、塩酸などの酸を用いて (1-4) および (3-4) のようなアミンとすることができる。これに例えばトリエチルアミンのような塩基の存在下、例えば酸クロライドまたは酸無水物またはクロロ蟻酸エステルまたはカルバミン酸クロライドなどのアシル化剤を用いてアシル化し、(1-5) および (3-5) のようなジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体を得ることができる。

#### 【化33】



#### 【0035】

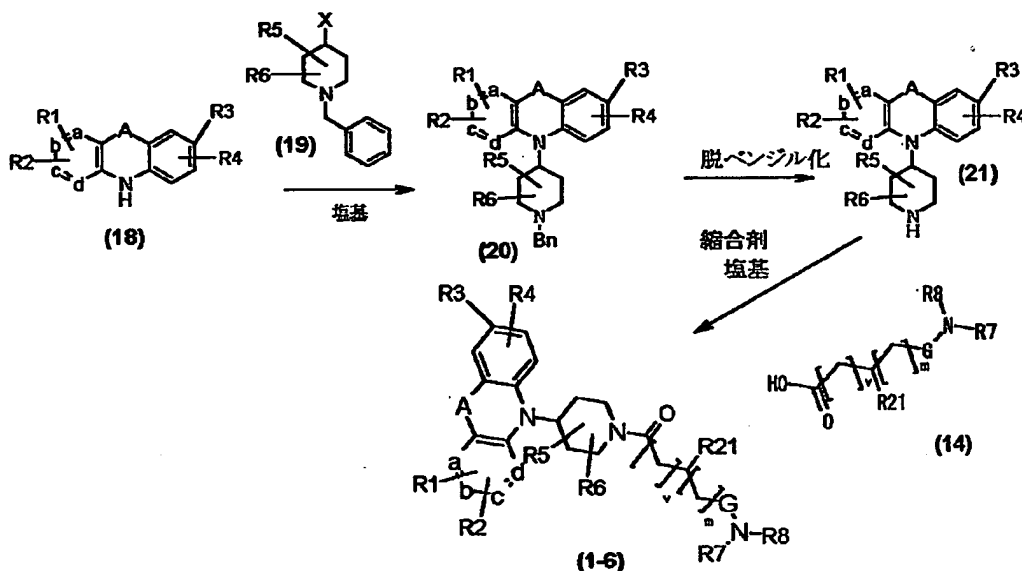
また、一般式 (1) において、 $Y_1$  が酸素原子であり、 $B$  が  $-(CH_2)_v-CHR^{21}-$  で



あり、 $V=W$ が $N-C$ であり、 $n$ が2であり、 $R5$ と $R6$ が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリールアルキル誘導体(1-6)は例えば次の様にして製造することができる。ただし、 $X$ は $I$ ,  $Br$ ,  $Cl$ などのハロゲンまたはメタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、 $p$ -トルエンスルホニルオキシなどのスルホニルオキシ基を表す。

【0036】

【化34】



【0037】

(18) のようなアニリン誘導体に対し、(19) のようなハロゲン化物またはスルホン酸エステルを例えば水素化ナトリウムまたはリチウムジイソプロピルアミドなどの塩基存在下で反応させると、(20) のような3級アニリン誘導体を得ることができる。この(20) に対し、例えばパラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、ラネーニッケルなどの触媒を用いて脱ベンジル化を行い、(21) のような2級アミンを得ることができる。この2級アミン(21) に対し、例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて(14) のようなカルボン酸と縮合し、目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体を得ることができる。また $R^{21}$ がヒドロキシアルキル基である(1-6) は $R^{21}$  に対応するエステルを有する(14) ま

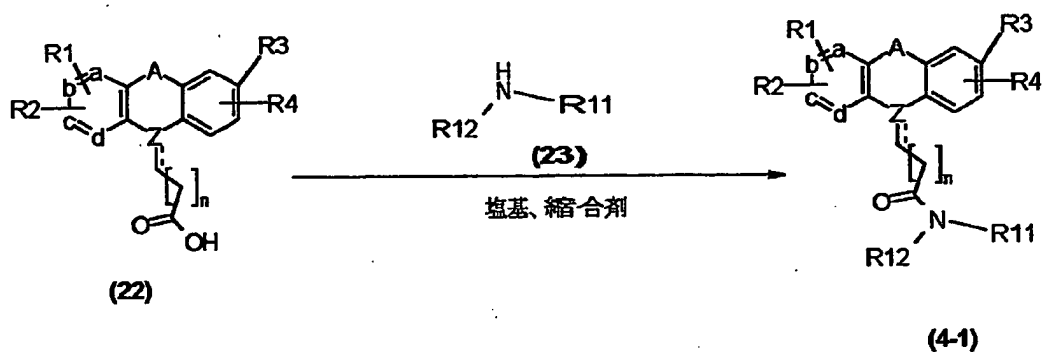
たは水酸基を保護した(14)を用いて縮合後エステルを水素化ホウ素リチウム等の還元剤で還元あるいは保護基を脱保護することにより得ることもできる。

【0038】

また(4)において $Y_1$ が酸素原子の場合、(22)のようなカルボン酸と(23)のようなアミンとを例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて縮合し、目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体(4-1)を得ることができる。

【0039】

【化35】

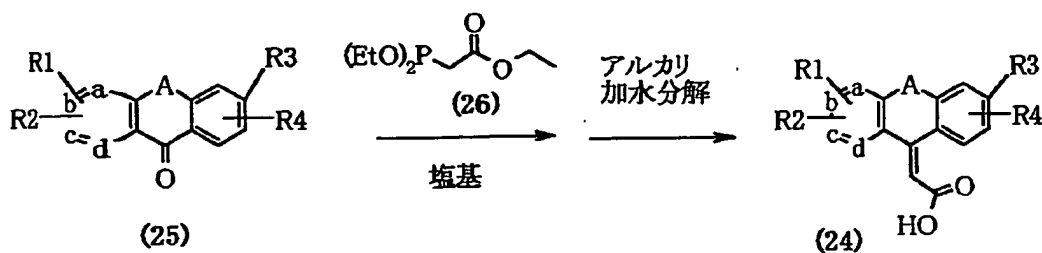


【0040】

(22)のうち、 $Z=C$ 、 $n=0$ の化合物(24)は例えば以下のように合成できる。

【0041】

【化36】



【0042】

例えば、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミドなどの塩基存在下、ケトン(25)をジエチルホスホノ酢酸エチル(26)と縮合させ、目的化合物(24)を得ることができる。

【0043】

本発明の一般式(1)、(2)、(3)および(4)で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであれば良く、例えばアンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、モルホリン、ピペリジン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩、塩酸等の無機酸との塩、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸等の有機酸との塩を挙げることができる。

【0044】

一般式(1)、(2)、(3)および(4)で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、またはデボー剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。例えば錠剤は、本発明の有効成分であるジアリールアルケン誘導体およびジアリールアルキル誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたは磷酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスターチまたは前ゼラチン

化デンブンの膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤と混合することによって得られる。

## 【0045】

一般式(1)、(2)、(3)および(4)で示される化合物またはその塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤は神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛み、脊髄損傷や糖尿病に伴う疼痛、脳梗塞、脳出血(クモ膜下出血を含む)などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患(progress neurodegenerative disease)、頭部損傷による神経障害、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状の治療薬に利用できる。

## 【0046】

上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で $1\mu\text{g}\sim 5\text{g}$ 、非経口投与の場合で $0.01\mu\text{g}\sim 1\text{g}$ を用いる。

## 【0047】

## 【実施例】

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

## 【0048】

## 実施例1

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 3.00g (10.9mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン

2. 29 g (13.2 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩3.14 g (16.4 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン122 mg (1.00 mmol)をジクロロメタン50 mlに溶解した。トリエチルアミン2.20 g (3.04 mmol)を加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで3回抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル 4：1～2：1)で精製して表題化合物を得た。

収量 4.29 g (10.2 mmol) 収率 94%

MS (ESI, m/z) 431 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, s), 2.15-2.35 (4H, m), 3.02 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.81-4.01 (3H, m), 5.51 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.38 (8H, m).

【0049】

#### 実施例2

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩の合成：

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメート1.40 g (3.25 mmol)を1,4-ジオキサン20 mlに溶解し、4規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液12 mlを加えて一晩攪拌した。4規定水酸化ナトリウム水溶液で中和後、溶媒を減圧留去し、飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。酢酸エチル：ヘキサン 1：2の溶液10 mlを足し、4規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液2 mlを加えた。生じた沈殿を濾別後、酢酸エチル：ヘキサン 1：2の溶液で洗浄し、風乾した。さらに減圧下乾燥し、表題化合物を得た。

収量 1.15 g (3.06 mmol) 収率 94%

MS (ESI, m/z) 415 (M+H+DMSO-d<sub>6</sub>)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (フリー体): 2.12-2.36 (4H, m), 2.36 (2H, s), 2.76-3.12

(2H, m), 3.13-3.50 (3H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.12-7.38 (8H, m).

【0050】

#### 実施例3

エチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 375 mg (1.00 mmol) をジクロロメタン 3 ml に溶解し、トリエチルアミン 303 mg (3.00 mmol) を加えた後にクロロ燐酸エチルエステル 130 mg (1.20 mmol) をジクロロメタン 3 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。一晩攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 98:2) で粗精製後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 1:2) で精製して表題化合物を得た。

収量 213 mg (0.528 mmol) 収率 53%

MS (ESI, m/z) 403(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (3H, t), 2.12-2.36 (4H, m), 2.97-3.10 (2H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 3.86-4.02 (3H, m), 4.13 (2H, q), 5.65 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

【0051】

#### 実施例4

t-ブチル (1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 100 mg (0.366 mmol)、N-t-ブトキシカルボニル-(L)-ロイシン 109 mg (0.439 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチル

アミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 105 mg (0.549 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 5 mg (0.04 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、トリエチルアミン 74 mg (0.73 mmol) を加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 84:16~75:25) で精製して表題化合物を得た。

収量 29.5 mg (0.065 mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 487(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.84-0.99 (6H, m), 1.23-1.31 (2H, m), 1.41 (9H, d), 1.70 (1H, m), 2.10-2.40 (4H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 3.61 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.28 (1H, d), 6.92 (2H, d), 7.14-7.38 (8H, m).

【0052】

#### 実施例5

(1R)-N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシアミドの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 200 mg (0.542 mmol) をジクロロメタン 1.5 ml に溶解し、トリエチルアミン 137 mg (1.36 mmol) を加えた後に (S)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸クロライド 86.1 mg (0.650 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。1時間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール 98:2) で粗精製後、シリカゲルクロマトグラフィー (Chromatorex<sup>TM</sup> NH, Fuji Silysia Chemical LTD., ヘキサン: 酢酸エチル 92:8~1:4) で精製して表題化合物を得た。

収量 154 mg (0.362 mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 427 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.73 (1H, m), 1.04-1.19 (7H, m), 1.36 (1H, m), 2.12-2.

36 (4H, m), 2.96-3.12 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.80-4.16 (3H, m), 6.65 (1H, bs), 6.92 (2H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.21-7.40 (6H, m).

【0053】

#### 実施例6

(1R)-N-{2-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボキシアミドの合成:

(1R)-N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボキシアミド72.8mg (0.171mmol) にエタノール10ml 中パラジウム炭素 (10%w/v) 72.8mg を加え、水素ガス雰囲気中4.0MPaで一晩撹拌した。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 67.1mg (0.157mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 429(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.75 (1H, dd), 1.05-1.41 (7H, m), 1.37 (1H, dd), 2.30-2.51 (4H, m), 2.35-2.82 (2H, m), 3.09-3.24 (2H, m), 3.31-3.46 (2H, m), 3.48-3.60 (1H, m), 4.00-4.19 (3H, m), 6.68 (1H, br s), 7.00-7.04 (2H, m), 7.04-7.18 (6H, m).

【0054】

#### 実施例8

N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩100mg (0.271mmol) をジクロロメタン1ml に溶解し、トリエチルアミン82.3mg (0.813mmol) を加えた。ピバリン酸クロライド39.2mg (0.325mmol) をジクロロメタン0.5ml に溶解したものをゆっくりと加えた。30



分間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 9：1～3：1）で精製して表題化合物を得た。

収量 62.9 mg (0.152 mmol) 収率 56%

MS (ESI, m/z) 415 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.21 (9H, s), 2.14-2.35 (4H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 3.40-3.53 (1H, m), 3.88-4.09 (3H, m), 6.83 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.12-7.22 (2H, m), 7.22-7.40 (6H, m).

【0055】

#### 実施例9

N-(*t*-ブチル)-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタンアミドの合成:

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸 100 mg (0.268 mmol)、*t*-ブチルアミン 23.5 mg (0.321 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 3 mg (0.03 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 77.1 mg (0.402 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 35.2 mg (0.348 mmol) を加えて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 2：1～4：6）で精製し、表題化合物を得た。

収量 33.3 mg (0.078 mmol) 収率 29%

MS (ESI, m/z) 429 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (9H, s), 2.08-2.36 (4H, m), 2.41 (2H, t), 2.50-2.71 (2H, m), 2.24-2.96 (2H, m), 3.58 (1H, m), 3.93 (1H, m), 5.77 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.38 (8H, m).

【0056】

#### 実施例10

N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2-メチル-1-プロパンアミン塩酸塩の合成:

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル(イソブチル)カルバメート 128.5mg (0.264mmol) を1,4-ジオキサン1mlに溶解し、4規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液0.5mlを加えて一晚攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 89:11~65:35)で精製した。溶媒を減圧下留去後、ジエチルエーテル2mlに溶解し、4規定塩酸/酢酸エチル溶液を加えて生じた沈殿を濾取、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥させて表題化合物を得た。

収量 102.6mg (0.242mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 387 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.08 (6H, d), 2.10-2.40 (5h, m), 2.70-3.10 (4H, m), 3.41 (1H, br s), 3.69-4.10 (3H, m), 6.92 (2H, s), 7.10-7.21 (2H, m), 7.23-7.39 (6H, m), 9.03 (1H, br s), 9.68 (1H, br s).

【0057】

#### 実施例11

N-{3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

#### 工程1

N-(2,2-ジメチルプロパノイル)-β-アラニンの合成:

3-アミノプロピオン酸メチル塩酸塩558mg (4.03mmol) を1規定水酸化ナトリウム水溶液20mlに溶解させ、すぐにピバリン酸クロライド362mg (3.00mmol)を加えて4時間攪拌した。2規定塩酸水溶液15mlを加え、酢酸エチルで3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 173mg (0.929mmol) 収率 23%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, s), 2.60 (2H, t), 3.51 (2H, q), 6.34 (1H, br s)

).

【0058】

## 工程2

N- {3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -3-オキソプロピル} -2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジン 275 mg (1.01 mmol)、N- (2, 2-ジメチルプロパノイル) -β-アラニン 90.0 mg (0.480 mmol)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 193 mg (1.01 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 6 mg (0.05 mmol) をジクロロメタン 3 ml に溶解した。トリエチルアミン 152 mg (1.50 mmol) を加えて3時間攪拌する。シリカゲルクロマトグラフィー (Chromatorex<sup>TM</sup> NH, Fuji Silysia Chemical LTD.、ヘキサン:酢酸エチル 89:11~7:3) で粗精製し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 2:3~1:4) で精製して表題化合物を得た。

収量 147 mg (0.343 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 429 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.16 (9H, s), 2.11-2.36 (4H, m), 2.48 (2H, q), 2.94-3.12 (2H, m), 3.52 (3H, q), 3.84-4.00 (1H, m), 6.62 (1H, t), 6.92 (2H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.22-7.38 (6H, m).

【0059】

## 実施例12

N- {2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエチル} -3, 3-ジメチルブタンアミドの合成:

2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエタンアミン塩酸塩 80.0 mg (0.217 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 75.9 mg (0

750 mmol)を加えた。3, 3-ジメチルブタン酸クロライド35.1 mg (0.260 mmol)をジクロロメタン0.5 mlに溶解したものをゆっくりと加えた。30分間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 93:7~3:1)で精製して表題化合物を得た。

収量 80.1 mg (0.187 mmol) 収率 86%

MS (ESI, m/z) 429 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.03 (9H, s), 2.12 (2H, s), 2.15-2.39 (4H, m), 2.96-3.11 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 3.88-4.13 (3H, m), 6.49 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.21 (2H, m), 7.21-7.41 (6H, m).

【0060】

#### 実施例13

イソプロピル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩80.0 mg (0.217 mmol)をジクロロメタン1 mlに溶解し、トリエチルアミン75.9 mg (0.750 mmol)を加えた。クロロ蟻酸イソプロピルエステル31.9 mg (0.260 mmol)をジクロロメタン0.5 mlに溶解したものをゆっくりと加えた。30分間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 93:7~3:1)で精製して表題化合物を得た。

収量 38.6 mg (0.093 mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 417 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.23 (6H, d), 2.12-2.48 (4H, m), 2.92-3.11 (2H, m), 3.36-3.53 (1H, m), 3.83-4.09 (3H, m), 4.90 (1H, m), 5.59 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

【0061】

#### 実施例14

N-(3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル)-2, 2-ジメチル-1-プロパ

## ンアミン塩酸塩の合成:

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル(ネオペンチル)カルバメート184.1mg (0.357mmol)に4規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液5mlを加え、1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテル5mlを加えて4規定塩酸/酢酸エチル溶液1mlを入れ、生じた沈殿を濾取、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥させて表題化合物を得た。

収量 149mg (0.357mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 415 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (9H, s), 2.14-2.43 (4H, m), 2.52 (2H, s), 2.62-3.37 (6H, m), 3.52 (1H, m), 3.95 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.12-7.24 (2H, m), 7.26-7.40 (6H, m), 9.05 (1H, br s), 9.55 (1H, br s).

【0062】

## 実施例15

N-((1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチル)-1-アゼパンカルボキシアミド合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン100mg (0.366mmol)、N-t-アゼパンカルボキシアミド-(L)-ロイシン124mg (0.439mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩105g (0.549mmol)、4-ジメチルアミノピリジン5mg (0.04mmol)をジクロロメタン2mlに溶解した。トリエチルアミン74mg (0.73mmol)を加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 4:1~65:35)で粗精製後、再度シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1)で精製して表題化合物を得た。

収量 98.9mg (0.194mmol) 収率 53%

MS (ESI,  $m/z$ ) 512 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.54-1.02 (6H, m), 1.23-1.82 (11H, m), 2.10-2.25 (4H, m), 3.00 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.39 (4H, m), 3.65 (1H, m), 3.3 (1H, m), 4.90 (1H, m), 5.21 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.15-7.39 (8H, m).

【0063】

#### 実施例16

t-ブチル 2-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメート 400mg (0.930mmol) にエタノール5ml中パラジウム炭素(10%w/v) 400mgを加え、水素ガス雰囲気中3.9MPaで一晩攪拌した。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 397g (0.918mmol) 収率 99%

MS (ESI,  $m/z$ ) 433 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (9H, s), 2.29-2.50 (4H, m), 2.77-2.92 (2H, m), 3.08-3.21 (2H, m), 3.31-3.45 (2H, m), 3.45-3.56 (1H, m), 3.87-4.10 (3H, m), 5.56 (1H, br s), 7.00-7.07 (2H, m), 7.09-7.20 (6H, m).

【0064】

#### 実施例17

t-ブチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]エチルカルバメートの合成:

4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジン 500mg (1.79mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 515mg (2.69mmol) をジクロロメタン5mlに懸濁させ、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 415mg (2.15mmol)、トリエチルアミン 362mg (3.58mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 22mg (0.18mmol) を加えた。一晩攪拌の後、飽和炭酸水素ナト

リウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 98：2）で粗精製後、薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 15：1）で精製して表題化合物を得た。

収量 43.1 mg (0.100 mmol) 収率 5.6%

MS (ESI,  $m/z$ ) 437 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, s), 2.50-2.64 (2H, m), 2.68-2.81 (2H, m), 2.92-3.14 (2H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 3.85-4.10 (2H, m), 4.13-4.24 (1H, m), 5.53 (1H, br s), 7.16-7.32 (6H, m), 7.48-7.54 (2H, d).

【0065】

#### 実施例 18

エチル 2-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

エチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメート 105 mg (0.261 mmol) にエタノール 3 ml 中パラジウム炭素 (10% w/v) 100 mg を加え、水素ガス雰囲気中 3.6 MPa で一晩攪拌した。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 101.8 mg (0.252 mmol) 収率 97%

MS (ESI,  $m/z$ ) 405 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (3H, t), 2.30-2.52 (4H, m), 2.75-2.92 (2H, m), 3.08-3.23 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.45-3.58 (1H, m), 3.90-4.20 (5H, m), 5.68 (1H, br s), 6.98-7.07 (2H, m), 7.07-7.21 (6H, m).

【0066】

#### 実施例 19

エチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]エチルカルバメートの合成:

工程 1

2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩の合成:

t-ブチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル] エチルカルバメート 135 mg (0.297 mmol) をジオキサン 2 ml に溶解し、4 規定塩酸 / 1, 4-ジオキサン溶液 2 ml を加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和後、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。ジクロロメタン 2 ml を足し、4 規定塩酸 / 1, 4-ジオキサン溶液 2 ml を加える。生じた沈殿を濾別後、ジクロロメタンで洗浄し、風乾した。さらに減圧下乾燥し、表題化合物を得た。

収量 72.4 mg (0.195 mmol) 収率 66%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2.40-2.54 (2H, m), 2.57-2.80 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.34-3.75 (1H, m), 3.80-3.96 (3H, m), 7.22-7.48 (6H, m), 7.57 (2H, d), 8.16 (3H, br s).

【0067】

## 工程2

エチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル] エチルカルバメートの合成:

2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 50 mg (0.134 mmol) をジクロロメタンに溶解し、トリエチルアミン 41 mg (0.405 mmol) を加えた後クロロ蟻酸エチルエステル 17.5 mg (0.161 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解したものを加えた。15分攪拌の後、薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 85:100) で精製し、表題化合物を得た。収量 36.7 mg (0.0897 mmol) 収率 67%

MS (ESI,  $m/z$ ) 409 ( $M+H$ ) $^+$

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ): 1.26 (3H, t), 2.48-2.64 (2H, m), 2.68-2.82 (2H, m), 2.92-3.16 (2H, m), 3.51-3.64 (1H, m), 3.90-4.24 (5H, m), 5.67 (1H, br s), 7.22-7.33 (6H, m), 7.51 (2H, d).



## 【0068】

## 実施例20

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン50mg (0.183mmol)をジクロロメタン1mlに溶解し、N-tert-ブトキシカルボニル-3-アミノプロピオン酸41.5mg (0.219mmol)、4-ジメチルアミノピリジン2mg (0.018mmol)、トリエチルアミン37mg (0.366mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩52.6mg (0.274mmol)を加えて一晩攪拌した。薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 2:3)で精製し、表題化合物を得た。

収量 72.3mg (0.163mmol) 収率 89%

MS (ESI, m/z) 445 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.49 (3H, s), 2.12-2.36 (4H, m), 3.86-3.36 (4H, m), 3.52-3.28 (1H, m), 3.85-4.08 (1H, m), 4.40-4.58 (1H, d), 4.69-4.83 (1H, d), 5.16 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.22-7.39 (6H, m).

## 【0069】

## 実施例21

t-ブチル (4S)-4-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-1,3-チアゾリジン-3-カルボキシレートの合成:

N-tert-ブトキシカルボニル-3-アミノプロピオン酸のかわりに3-(tert-ブトキシカルボニル)-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸を用いて実施例20と同様に反応、精製を行った。

収量 70.8mg (0.145mmol) 収率 79%

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.29-1.52 (9H, m), 2.10-2.50 (4H, m), 2.70-3.45 (4H, m), 3.51-3.76 (1H, m), 3.82-4.07 (1H, m), 4.47 (1H, d), 4.75 (1H, d), 4.8

2-5.23 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.17 (2H, d), 7.20-7.40 (6H, m).

【0070】

## 実施例22

t-ブチル (2R)-2-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-1-ピロリジンカルボキシレート

の合成:  
4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン100mg (0.366mmol)、N-t-ブトキシカルボニル-(L)-プロリン94.0mg (0.439mmol)、4-ジメチルアミノピリジン4mg (0.036mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩105.2mg (0.548mmol)をジクロロメタン1mlに溶解し、トリエチルアミン74mg (0.731mmol)を加えて3時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル1:1)で精製し、表題化合物を得た。

収量 155.8mg (0.331mmol) 収率 91%

MS (ESI, m/z) 471(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.26-1.52 (9H, m), 1.60-2.53 (8H, m), 2.80-3.26 (2H, m), 3.28-3.71 (3H, m), 3.77-4.10 (1H, m), 4.46-4.72 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.11-7.40 (8H, m).

【0071】

## 実施例23

t-ブチル 2-[3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピロリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピロリジン94.0mg (0.36mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン83.7mg (0.44mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩103.8mg (0.54mmol)、4-ジメチルアミノピリジン4.4mg (0.04mmol)

) をジクロロメタン 1 ml に溶解した。トリエチルアミン 72.8 mg (0.72 mmol) を加えて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 88 : 12 ~ 5 : 1) で精製して表題化合物を得た。

収量 97.9 g (0.217 mmol) 収率 72%

MS (ESI,  $m/z$ ) 419 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, s), 2.48-2.67 (1H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.20-3.39 (3H, m), 3.58-4.00 (4H, m), 4.30 (1H, t), 5.45 (1H, br s), 7.00-7.24 (8H, m).

【0072】

#### 実施例 24

t-ブチル 2-(4-ジベンゾ [b, e] チエピン-11 (6H) -イリデン-1-ピペリジニル) -2-オキソエチルカルボキシレート の合成:

4-ジベンゾ [b, e] チエピン-11 (6H) -イリデン-1-ピペリジン 88.0 mg (0.30 mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 69.6 mg (0.36 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 86.3 g (0.45 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 3.7 mg (0.03 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解した。トリエチルアミン 60.7 mg (0.60 mmol) を加えて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 88 : 12 ~ 5 : 1) で精製して表題化合物を得た。

収量 115.8 g (0.257 mmol) 収率 86%

MS (ESI,  $m/z$ ) 451 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, s), 2.09-2.20 (2H, m), 2.38-2.61 (2H, m), 3.10-3.52 (4H, m), 3.34-4.08 (3H, m), 4.86 (1H, d), 5.52 (1H, br s), 6.96-7.16 (5H, m), 7.20-7.35 (3H, m).

【0073】

#### 実施例 25

2-[4-(5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル] -2-オキソエチルホルムアミド の合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩150mg (0.406mmol)、2,2-ジメチル-1-ヨードプロパン80.5mg (0.406mmol)、炭酸カリウム84.3mg (0.610mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、120℃で一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 9:1~2:3)で精製して表題化合物を得た。

収量 18.8mg (0.052mmol) 収率 13%

MS (ESI, m/z) 359 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.14-2.38 (4H, m), 2.96-3.12 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.88-4.18 (3H, m), 6.76 (1H, br s), 6.93 (2H, s), 7.10-7.42 (8H, m), 8.25 (1H, s).

[0074]

#### 実施例26

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル(イソブチル)カルバメートの合成:

#### 工程1

N-(t-ブトキシカルボニル)-N-イソブチルグリシンの合成:

イソブチルアミン366mg (5.01mmol)、トリエチルアミン1.52g (15.0mmol)を水10ml中に溶解し、プロモ酢酸695mg (5.00mmol)を加えて1時間攪拌した。さらに、ジ(t-ブチル)ジカーボネート1.63g (7.50mmol)の1,4-ジオキサン5ml溶液を加え、さらに1時間攪拌した。1規定水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、ジクロロメタンで2回抽出する。さらに、水層に1規定塩酸水溶液11mlを加え、ジクロロメタンで3回抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 829.1mg (3.58mmol) 収率 72%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (6H, d), 1.45 (9H, d), 1.83 (1H, m), 3.09 (2H, t),

3.93 (2H, d).

【0075】

## 工程 2

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル(イソブチル)カルバメートの合成:

N-(t-ブトキシカルボニル)-N-イソブチルグリシン 178 mg (0.768 mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a, d]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 150 mg (0.549 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 210 mg (1.10 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 6 mg (0.05 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解した。トリエチルアミン 139 mg (1.37 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 95:5~4:1)で精製して表題化合物を得た。

収量 222.1 mg (0.456 mmol) 収率 83%

MS (ESI, m/z) 487 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (6H, d), 1.44 (9H, d), 1.85 (1H, m), 2.10-2.48 (4H, m), 3.42-3.40 (4H, m), 3.49 (1H, br s), 3.72-4.34 (3H, m), 6.92 (2H, s), 7.12-7.38 (8H, m).

【0076】

## 実施例 27

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル(メチル)カルバメートの合成:

N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン 83.1 mg (0.439 mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a, d]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 100 mg (0.366 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 105 mg (0.549 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 5 mg (0.04 mmol) をジクロロメタ

ン1.5mlに溶解した。トリエチルアミン74.0mg (0.732mmol)を加えて1時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 89:11~65:35)で精製して表題化合物を得た。

収量 102mg (0.229mmol) 収率 63%

MS (ESI, m/z) 445 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, d), 2.12-2.37 (4H, m), 2.91 (3H, s), 2.95-3.12 (2H, m), 3.49 (1H, br s), 3.82-4.18 (3H, m), 6.93 (2H, s), 7.14-7.36 (8H, m).

【0077】

#### 実施例28

N-(t-ブチル)-N'-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}ウレアの合成:

1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール89.2mg (0.55mmol)、トリエチルアミン25.3mg (0.25mmol)をテトラヒドロフラン2.5mlに溶解させ、t-ブチルアミン36.6mg (0.50mmol)をテトラヒドロフラン1mlに溶かしたものをアルゴン気流下0℃でゆっくりと加えた。1時間攪拌の後、2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩110.7mg (0.30mmol)およびトリエチルアミン30.3mg (0.30mmol)をテトラヒドロフラン1mlに溶解させたものをゆっくりと加えた。2時間攪拌後、減圧下溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 85:15~3:2)で精製して表題化合物を得た。

収量 70.7mg (0.165mmol) 収率 66%

MS (ESI, m/z) 430 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.31 (9H, s), 2.10-2.35 (4H, m), 2.03-3.10 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.84-4.10 (3H, m), 4.56 (1H, br s), 5.30 (1H, s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.24 (2H, m), 7.27-7.7.27 (6H, m).

【0078】

## 実施例29

t-ブチル 2-({2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}アミノ)-2-オキソエチルカルバメートの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩35.0mg (0.095mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン19.7mg (0.114mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩27.2mg (0.142mmol)、4-ジメチルアミノピリジン1mg (0.01mmol)をジクロロメタン1mlに溶解した。トリエチルアミン19.2mg (0.190mmol)を加えて1時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 7:3~3:7)で精製して表題化合物を得た。

収量 31.8mg (0.065mmol) 収率 69%

MS (ESI, m/z) 488 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, s), 2.12-2.38 (4H, m), 2.94-3.11 (2H, m), 3.38-3.52 (2H, m), 3.85 (2H, d), 3.91-4.10 (3H, m), 5.06 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.00 (1H, br s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.22-7.39 (6H, m).

【0079】

## 実施例30

t-ブチル 3-({2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}アミノ)-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩35.0mg (0.095mmol)、N-t-ブトキシカルボニルアラニン21.5mg (0.114mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩27.2mg (0.142mmol)、4-ジメチルアミノピリジン1mg (0.01mmol)をジクロロメタン1mlに溶解する。トリエチルアミン1

9. 2 mg (0.190 mmol) を加えて1時間攪拌する。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 7：3～3：7）で精製して表題化合物を得た。

収量 32.5 mg (0.065 mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 502 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, s), 2.12-2.38 (4H, m), 2.45 (2H, t), 3.04 (2H, m), 3.32-3.51 (3H, m), 3.87-4.10 (3H, m), 5.14 (1H, br s), 6.59 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.13-7.40 (8H, m).

【0080】

### 実施例31

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル（ネオペンチル）カルバメートの合成：

2, 2-ジメチルプロピルアミン872 mg (10.0 mmol) をエタノール10 ml に溶解し、ナトリウムエトキシド34.0 mg (0.50 mmol)、エチルアクリル酸1.00 g (10.0 mmol) を加えて一晩攪拌した。水を1 ml 加えて有機溶媒を減圧下留去し、ジ(t-ブチル)ジカーボネート2.62 g (12.0 mmol) と1規定水酸化ナトリウム水溶液25 ml を加えて3時間30分間攪拌した。ジクロロメタンで2回抽出した後、水層を1規定塩酸水溶液で中和し、ジクロロメタンで3回抽出して、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。これをジクロロメタン2 ml に溶解し、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン145 mg (0.531 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩122 mg (0.637 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン6 mg (0.05 mmol) を加えた。さらにトリエチルアミン107.5 mg (1.06 mmol) を加えて2時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 89：11～4：1）で精製して表題化合物を得た。

収量 233 mg (0.452 mmol) 収率 85%



MS (ESI,  $m/z$ ) 515 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.91 (9H, s), 1.43 (9H, s), 2.10-2.40 (4H, m), 2.48-2.71 (2H, m), 2.94-3.21 (4H, m), 3.49 (2H, t), 3.62 (1H, m), 3.85-3.98 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.14-7.23 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

【0081】

### 実施例32

t-ブチル 2-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

5-(4-ピペリジニル)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン60.0mg (0.216mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン50.0mg (0.258mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩62.1mg (0.324mmol)、4-ジメチルアミノピリジン3mg (0.03mmol)をジクロロメタン1mlに溶解した。トリエチルアミン43.7mg (0.432mmol)を加えて1時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 89:11~65:35)で精製して表題化合物を得た。

収量 81.1mg (0.186mmol) 86%

MS (ESI,  $m/z$ ) 436 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, s), 1.60-1.77 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.77 (2H, br s), 3.15 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.38-3.60 (3H, m), 3.80-4.02 (3H, m), 4.20 (1H, m), 5.50 (1H, br s), 6.93-7.00 (2H, m), 7.05-7.15 (6H, m).

【0082】

### 実施例33

t-ブチル (1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチル(メチル)カルバメートの合成:

ジクロロメタン10ml中t-ブトキシカルボニル-N-メチル-L-ロイシン

389 mg (1.59 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩311 mg (1.62 mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン416 mg (1.52 mmol)、トリエチルアミン0.22 ml (1.59 mmol)を室温で1晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 368 mg (0.74 mmol) 収率 48%

MS (ESI, m/z) 501 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.86-0.98 (6H, dd), 1.34-1.65 (10H, m), 2.03-2.38 (4H, m), 2.64-2.84 (3H, m), 2.88-4.18 (6H, m), 4.78-5.12 (1H, m), 6.90-6.94 (2H, m), 7.11-7.38 (8H, m).

【0083】

#### 実施例34

N-((1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチル)-N-メチルアミン 塩酸塩の合成:

t-ブチル (1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチル(メチル)カルバメート344 mg (0.69 mmol)を1,4-ジオキサン2 mlに溶解し4規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液4 mlを加えた。室温で5時間攪拌後減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 301 mg (0.69 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 401 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.86-1.04 (6H, m), 1.66-2.01 (5H, m), 2.16-2.56 (4H, m), 2.72 (3H, d), 2.94-3.26 (2H, m), 3.54-3.72 (1H, m), 3.94-4.08 (1H, m), 4.24-4.35 (1H, m), 6.89-6.93 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.22-7.38 (6H, m).

## 【0084】

## 実施例35

t-ブチル 2-[[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)プロピル](メチル)アミノ]-2-オキソエチルカルバメートの合成:  
ジクロロメタン5ml中t-ブトキシカルボニルグリシン129mg (0.74 mmol)に氷浴下1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩134mg (0.70 mmol)、プロトリプチリン塩酸塩176mg (0.59 mmol)、トリエチルアミン0.176ml (1.26 mmol)を加え室温で1晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 228mg (0.54 mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 421 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.13-1.30 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.64-1.76 (2H, m), 2.73 (3H, d), 3.27-3.42 (1H, m), 4.36 (1H, s), 5.31 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.49 (2H, s), 7.29-7.50 (8H, m).

## 【0085】

## 実施例36

t-ブチル 2-[[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル](メチル)アミノ]-2-オキソエチルカルバメートの合成工程1

3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-N-メチル-1-プロパンアミンの合成:

クロロホルム20ml中シクロペンザプリン塩酸塩2.467g (7.91 mmol)に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mlを加え室温で10分間攪拌した。クロロホルムで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣にトルエン15mlを加え80℃に加熱しクロロギ酸エチル4.0ml (41.8 mmol)を加え80℃で1晩攪拌した。さらにクロロギ酸エチル4.0ml

1 (41.8 mmol) 加え2日間加熱攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 1:1) で精製した。これに1-ブタノール 11.4 ml、粉状の水酸化カリウム 1.97 g (35.1 mmol) を加え 120℃ で4時間加熱攪拌した。室温で反応液を水に注ぎクロロホルムで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 1.725 g (6.60 mmol) 収率 83%

MS (ESI, m/z) 262 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.26-2.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.53-2.66 (2H, m), 5.53 (1H, t), 6.86 (2H, d), 7.21-7.37 (8H, m).

【0086】

## 工程2

t-ブチル 2-[[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル] (メチル) アミノ]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

ジクロロメタン 5 ml 中 t-ブトキシカルボニルグリシン 105 mg (0.60 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 111 mg (0.58 mmol)、3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-N-メチル-1-プロパンアミン 133 mg (0.51 mmol)、トリエチルアミン 0.08 ml (0.57 mmol) を室温で1晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 2:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 130 mg (0.31 mmol) 収率 61%

MS (ESI, m/z) 419 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, d), 2.23-2.52 (2H, m), 2.68 (3H, d), 3.10-3.58 (2H, m), 3.72-3.88 (2H, m), 5.40-5.53 (2H, m), 6.84-6.88 (2H, m), 7.

15-7.40 (8H, m).

【0087】

### 実施例37

t-ブチル (1S)-1-{[[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル] (メチル) アミノ] カルボニル} -3-メチル  
ブチル (メチル) カルバメートの合成:

ジクロロメタン10ml中t-ブトキシカルボニル-N-メチル-L-ロイシン  
280mg (1.14mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロ  
ピル) カルボジイミド塩酸塩204mg (1.06mmol)、3-(5H-  
ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-N-メチル-1-プロパ  
ンアミン271mg (1.04mmol)、トリエチルアミン0.15ml (1  
.08mmol)を室温で1晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え  
ジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。  
残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 82:18)で  
精製し表題化合物を得た。

収量 178mg (0.37mmol) 収率 35%

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.63-0.96 (6H, m), 1.24-1.62 (11H, m), 2.22-2.91 (9H,  
m), 3.10-3.70 (2H, m), 4.66-5.08 (1H, m), 5.41-5.58 (1H, m), 6.79-6.91  
(2H, m), 7.16-7.38 (8H, m).

【0088】

### 実施例38

(2S)-N-[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデ  
ン)プロピル]-N, 4-ジメチル-2-(メチルアミノ)ペンタンアミド 塩  
酸塩の合成:

t-ブチル (1S)-1-{[[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌ  
レン-5-イリデン)プロピル] (メチル) アミノ] カルボニル} -3-メチル  
ブチル (メチル) カルバメート169mg (0.35mmol)にジクロロメタ  
ン5ml、トリフルオロ酢酸2.5mlを加え室温で2時間攪拌した。反応液を

減圧下で濃縮後1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にして酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を1, 4-ジオキサン5 mlに溶解し4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液を加えた。減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 145 mg (0.34 mmol) 収率 99%

MS (ESI, m/z) 389 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.74-0.94 (6H, m), 1.40-1.75 (2H, m), 2.06-2.83 (9H, m), 3.08-3.60 (2H, m), 3.75-4.11 (1H, m), 5.40-5.51 (1H, m), 6.77-6.92 (2H, m), 7.16-7.41 (8H, m).

【0089】

#### 実施例39

t-ブチル 2-[[3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル](メチル)アミノ]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

ジクロロメタン10 ml中t-ブトキシカルボニルグリシン251 mg (1.44 mmol)に氷浴下1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩281 mg (1.47 mmol)、ノルトリプチリン塩酸塩281 mg (1.47 mmol)、トリエチルアミン0.40 ml (2.87 mmol)を加え室温で1晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 4:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 203 mg (0.48 mmol) 収率 33%

MS (ESI, m/z) 421 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, s), 1.64-1.76 (2H, m), 2.30-2.48 (2H, m), 2.77 (3H, d), 2.85-3.56 (6H, m), 3.83-3.95 (2H, m), 5.43-5.75 (1H, brd), 5.79 (1H, dt), 7.00-7.28 (8H, m).

【0090】

#### 実施例40

t-ブチル 2-[(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン  
アセチル)アミノ]エチルカルバメートの合成:

#### 工程1

5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン酢酸の合成:

ジメチルスルホキシド55ml中ジエチルホスホノ酢酸エチル4.99g(22.3mmol)に水素化ナトリウム(60%油性)890mg(22.3mmol)を加え室温で1晩攪拌した。5H-ジベンゾ[a, d]-5-シクロヘプテンノン4.58g(22.2mmol)を加え室温で1時間15分攪拌後100℃で2日間加熱攪拌した。ジメチルスルホキシドを減圧下で留去、残渣にエタノール20ml、6規定水酸化ナトリウム水溶液20mlを加え100℃で3日間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後1規定塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 1:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 1.552g(6.25mmol) 収率 28%

MS (ESI, m/z) 247 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 5.90 (1H, s), 6.94 (2H, q), 7.30-7.46 (8H, m).

[0091]

#### 工程2

t-ブチル 2-[(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン  
アセチル)アミノ]エチルカルバメートの合成:

ジクロロメタン5ml中5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン酢酸173mg(0.70mmol)、N-(2-アミノエチル)カルバミン酸t-ブチル124mg(0.77mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩143mg(0.75mmol)、トリエチルアミン0.11ml(0.79mmol)を加え室温で1晩攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 7:3)で精製し表題化合物を得た。

収量 185 mg (0.47 mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 391 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, s), 2.78-3.08 (3H, m), 3.27-3.42 (1H, m), 4.36 (1H, s), 5.31 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.49 (2H, s), 7.29-7.50 (8H, m).

【0092】

#### 実施例41

t-ブチル 3-[(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデンアセチル)アミノ]プロピルカルバメートの合成:

ジクロロメタン5 ml中5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン酢酸173 mg (0.70 mmol)、N-(3-アミノプロピル)カルバミン酸t-ブチル130 mg (0.75 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩149 mg (0.78 mmol)、トリエチルアミン0.11 ml (0.79 mmol)を加え室温で1晩撹拌した。反応液を0.5規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 7:3)で精製し表題化合物を得た。

収量 232 mg (0.57 mmol) 収率 82%

MS (ESI, m/z) 403 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24-1.37 (2H, m), 1.42 (9H, s), 2.82 (2H, q), 2.90-3.04 (1H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 4.77 (1H, s), 5.48 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.93 (2H, d), 7.29-7.50 (8H, m).

【0093】

#### 実施例42

t-ブチル 4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデンアセチル)-1-ピペラジンカルボキシレートの合成: ジクロロメタン5 ml中5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン酢酸172 mg (0.69 mmol)、t-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート144 mg (0.78 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩148 mg (0.77 mmol)、トリエチルアミン0.11 ml



(0.79 mmol) を加え室温で1晩攪拌した。反応液を0.5規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 2：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 273 mg (0.66 mmol) 収率 95%

MS (ESI,  $m/z$ ) 417 ( $H+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, s), 2.01-2.12 (1H, m), 2.71-2.84 (1H, m), 2.96-3.10 (2H, m), 3.11-3.26 (2H, m), 3.35-3.49 (1H, m), 3.55-3.69 (1H, m), 5.94 (1H, s), 6.83-6.96 (2H, m), 7.28-7.57 (8H, m).

【0094】

#### 実施例43

1-エチル-1-メチルプロピル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成

#### 工程1

{[(1-エチル-1-メチルプロポキシ)カルボニル]アミノ}酢酸エチルの合成:

イソシアナート酢酸エチル0.500 ml (4.01 mmol) をジクロロメタンに溶解し、4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液0.05 ml を加え室温で5分攪拌した。反応液に3-メチル-3-ペンタノール0.547 ml (4.41 mmol) を加え、一晩攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄し、濾液を減圧下濃縮して表題化合物を得た。

収量 622 mg (2.69 mmol) 収率 67%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.85 (6H, t), 1.26 (3H, t), 1.35 (3H, s), 1.66-1.91 (4H, m), 3.87 (2H, d), 4.19 (2H, q), 5.04 (1H, br s).

【0095】

#### 工程2

{ [(1-エチル-1-メチルプロポキシ) カルボニル] アミノ } 酢酸の合成：  
 { [(1-エチル-1-メチルプロポキシ) カルボニル] アミノ } 酢酸エチル 300 mg (1.30 mmol) をメタノール：水 2.3 : 1 の混合溶媒 2.5 ml に溶解し、1 N 水酸化リチウム水溶液 1.56 ml を加えた。室温で2時間攪拌した後、The Dow Chemical Company の ion exchange resin "DOWEX" (50W-X2 100-200 mesh H form) を穏やかに攪拌しながら pH 5 になるまで加え、樹脂を吸引濾過した。濾液を減圧下濃縮し乾燥させ、表題化合物を得た。

収量 284 mg (1.40 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 202 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.82 (6H, br t), 1.33 (3H, s), 1.67-1.84 (4H, m), 3.69 (2H, br s), 5.86 (1H, br s).

[0096]

### 工程 3

1-エチル-1-メチルプロピル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバマートの合成：

{ [(1-エチル-1-メチルプロポキシ) カルボニル] アミノ } 酢酸 284 mg (1.40 mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン) ピペリジン 320 mg (1.17 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 322 mg (1.68 mmol)、をジクロロメタン 15 ml、ジメチルホルムアミド 5 ml の混合溶媒に溶解し、トリエチルアミン 0.23 ml (1.68 mmol)、ジメチルアミノピリジン 14.7 mg (0.12 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：ジクロロメタン 95 : 5 ~ 2 : 3) で精製し、表題化合物を得た。

収量 204 mg (0.445 mmol) 収率 38%

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.85 (6H, t), 1.35 (3H, s), 1.66-1.91 (4H, m), 2.14-2.33 (4H, m), 2.97-3.06 (2H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.84-4.00 (3H, m), 5.54 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

【0097】

#### 実施例44

N-(*t*-ブチル)-4-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタンアミドの合成

##### 工程1

4-(*t*-ブチルアミノ)-4-オキソブタン酸の合成:

無水コハク酸3.07g (30.6mmol)をジクロロメタン30mlに懸濁し、*t*-ブチルアミン4.1ml (34.5mmol)を滴下し、室温で1時間攪拌した。析出した白色結晶を酢酸エチルで洗浄し、1規定水酸化ナトリウム水溶液40mlに溶解して室温で2時間攪拌した。氷冷下1規定塩酸水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、表題化合物を得た。

収量 2.75g (15.9mmol) 収率 52%

MS (ESI, m/z) 172 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.20 (9H, s), 2.21-2.26 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 7.39 (1H, br s).

【0098】

##### 工程2

N-(*t*-ブチル)-4-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタンアミドの合成:

5-(4-ピペリジニル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン83.2mg (0.299mmol)と、4-(*t*-ブチルアミノ)-

4-オキソブタン酸62.2mg (0.359mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩82.6mg (0.431mmol)をジクロロメタン5mlに溶解し、トリエチルアミン0.06ml (0.431mmol)、4-ジメチルアミノピリジン3.67mg (0.03mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え1規定塩酸水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 9:1)で精製し、表題化合物を得た。

収量 102mg (0.236mmol) 収率 79%

MS (ESI, m/z) 434 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.31 (9H, s), 1.58-1.70 (2H, m), 1.96-2.11 (2H, m), 2.37-2.42 (2H, m), 2.50-2.82 (4H, m), 3.14-3.26 (2H, m), 3.49 (2H, br s), 3.62-3.69 (1H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.14-4.21 (1H, m), 5.78 (1H, br s), 6.92-6.99 (2H, m), 7.08-7.10 (6H, m).

【0099】

#### 実施例45

N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-N,N-ジメチルウレアの合成:  
2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩200mg (0.545mmol)をジクロロメタン2mlに懸濁させ、トリエチルアミン0.19mlを加えた。これに別途ジクロロメタン3mlに溶解したN,N-ジメチルカルバモイルクロリド70.3mg (0.654mmol)を氷冷下滴下し、室温で30分攪拌した。ジクロロメタンを減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層中に析出した白色結晶を濾別し、表題化合物を得た。

収量 158mg (0.394mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 430 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.20-2.33 (4H, m), 2.93 (6H, s), 3.01-3.10 (2H, m), 3.

4.4-3.54 (1H, m), 3.92-4.05 (3H, m), 5.51 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.36 (4H, m).

【0100】

#### 実施例 46

N-[2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル]-1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 200 mg (0.545 mmol) をジクロロメタン 2 ml に懸濁させ、トリエチルアミン 0.19 ml を加えた。これに 1-ピペリジンカルボニルクロリド 96.5 mg (0.654 mmol) のジクロロメタン溶液 3 ml を氷冷下滴下し、室温で 30 分攪拌した。ジクロロメタンを減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 4:1~1:4）で精製し、表題化合物を得た。

収量 201 mg (0.455 mmol) 収率 84%

MS (ESI, m/z) 442 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.49-1.62 (6H, m), 2.15-2.33 (4H, m), 3.02-3.08 (2H, m), 3.34-3.37 (4H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.90-4.11 (3H, m), 5.58 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.16-7.18 (2H, m), 7.28-7.35 (6H, m).

【0101】

#### 実施例 47

N-[2-(t-ブチルアミノ)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミドの合成

#### 工程 1

t-ブチル({[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}アミノ)アセテートの合成:

N, N'-カルボニルジイミダゾール 475 mg (2.93 mmol) を無水テトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.45 ml (3.29 mmol) を加え室温で 10 分攪拌した。氷冷し、グリシン t-ブチルエステル塩酸塩 460 mg (2.74 mmol) を約 10 分間で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。氷冷し、4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)ピペリジン 500 mg (1.83 mmol) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 95：5～2：3）で精製し、表題化合物を得た。

収量 752 mg (1.75 mmol) 収率 95%

MS (ESI, m/z) 431 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (9H, s), 2.12-2.20 (2H, m), 2.28-2.33 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 3.90 (2H, d), 4.91 (1H, br t).

【0102】

## 工程 2

({ [4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}アミノ)酢酸の合成:

t-ブチル({ [4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}アミノ)アセテート 752 mg (1.75 mmol) をジクロロメタン 8 ml に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 2 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルに溶解し水を加え、析出した白色結晶を濾取し、表題化合物を得た。

収量 498 mg (1.33 mmol) 収率 76%

MS (ESI, m/z) 373 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.85-1.93 (2H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 3.03-3.11 (2H, m), 3.39-3.47 (2H, m), 3.62 (2H, d), 6.82 (1H, br t), 6.96 (2H, s), 7.19-7.30 (4H, m), 7.35-7.40 (4H, m), 12.28 (1H, br s).

【0103】

## 工程 3

N-[2-(*t*-ブチルアミノ)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ  
[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミドの  
合成:

( {[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-  
ピペリジニル]カルボニル}アミノ)酢酸300mg (0.801mmol)、  
*t*-ブチルアミン1.0ml (0.961mmol)、1-エチル-3-(3'-  
ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩230mg (1.20mmol)  
をジクロロメタン10mlに溶解し、室温で1時間攪拌した。水を加え、ジ  
クロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減  
圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン  
:メタノール 4:1~1:9) で精製し、表題化合物を得た。

収量 198mg (0.476mmol) 収率 60%

MS (ESI,  $m/z$ ) 430 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.34 (9H, s), 2.11-2.18 (2H, m), 2.27-2.36 (2H, m), 3.  
00-3.09 (2H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 3.79 (2H, d), 5.28 (1H, br s), 6.01  
(1H, br s), 6.91 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.22-7.27 (2H, m), 7.30-7.  
35 (4H, m).

【0104】

#### 実施例48

N-[2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-  
1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-1-  
ピペリジンカルボキサミドの合成

#### 工程1

3-ヒドロキシ-2-[(1-ピペリジニルカルボニル)アミノ]プロピオン酸  
メチルの合成:

セリンメチルエステル塩酸塩1.00g (6.43mmol)とイミダゾール9  
60mg (14.1mmol)をジクロロメタン10mlに溶解し、*t*-ブチル  
ジメチルクロロシラン1.07g (7.07mmol)のジクロロメタン溶液1  
0mlを氷冷下滴下し、室温で1時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチ

ルを加え飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタン10mlに溶解し、トリエチルアミン1.35ml (9.65mmol) と1-ピペリジニルカルボニルクロリド0.97ml (7.72mmol) を氷冷下滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液にクロロホルム20mlを加え50℃で3時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール15mlに溶解し、氷冷下2規定塩酸10mlを滴下して室温で2時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、1規定塩酸水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 1:0~9:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 428mg (1.86mmol) 収率 29%

MS (ESI, m/z) 231 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.57-1.59 (6H, m), 2.98 (1H, br s), 3.36-3.39 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.87-3.99 (2H, m), 4.58-4.63 (1H, m), 5.43 (1H, br d).

【0105】

工程2

3-ヒドロキシー 2- [(1-ピペリジニルカルボニル) アミノ] プロピオン酸の合成:

3-ヒドロキシー 2- [(1-ピペリジニルカルボニル) アミノ] プロピオン酸メチル 200mg (0.869mmol) をメタノール:テトラヒドロフラン

1:1の混合溶媒6mlに溶解し、1N水酸化リチウム水溶液1.04ml (1.04mmol) を加え室温で30分攪拌した。減圧下濃縮し、1規定塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して表題化合物を得た。

収量 64mg (0.296mmol) 収率 34%

MS (ESI, m/z) 215 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 1.51-1.69 (6H, m), 3.17-3.20 (1H, m), 3.38-3.42 (4H, m), 3.80-3.94 (2H, m), 4.36 (1H, t).

【0106】



## 工程3

N-[2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

3-ヒドロキシ-2-[(1-ピペリジニルカルボニル)アミノ]プロピオン酸 64.0mg (0.296mmol) と 4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)ピペリジン 80.9mg (0.296mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 85.1mg (0.444mmol) をジクロロメタン 10ml に溶解し、トリエチルアミン 0.091ml (0.651mmol) を加えて室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 9:1)で精製し、表題化合物を得た。

収量 100mg (0.213mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 472 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.49-1.62 (6H, m), 2.26-2.35 (4H, m), 2.92-3.37 (6H, m), 3.65-3.76 (3H, m), 3.83-4.01 (1H, m), 4.08-4.31 (1H, m), 4.76-4.82 (1H, m), 5.87-5.92 (1H, m), 6.92 (2H, d), 7.14-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

【0107】

## 実施例49

N-[2-(t-ブチルアミノ)-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミドの合成

## 工程1

2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-{[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピオン酸の合成:

N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-(DL)-セリン 1.50g (6.27mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、イミダゾール

885 mg (13.2 mmol)、*t*-ブチルジメチルクロロシラン1.98 g (13.2 mmol) を0℃で加えて一晚攪拌した。水を加えて10分間攪拌し、酢酸エチルで3回抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 2.21 g (6.27 mmol) 収率 100%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): -0.01-0.10 (6H, m), 0.62-0.94 (9H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.32-4.48 (1H, m), 5.05-5.20 (2H, m), 5.59 (1H, s), 7.28-7.40 (5H, m).

【0108】

## 工程2

2- { [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -N- (*t*-ブチル) -3- { [ *t*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } プロピルアミドの合成:

2- { [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -3- { [ *t*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } プロピオン酸2.21 g (6.27 mmol)、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩1.44 g (7.52 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン79.0 mg (0.63 mmol)、トリエチルアミン952 mg (9.41 mmol) をジクロロメタン10 ml に溶解した。*t*-ブチルアミン504 mg (6.90 mmol) を加えて一晚攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 97:3 ~ 88:12) で精製して表題化合物を得た。

収量 1.07 g (2.62 mmol) 収率 42%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.10 (6H, m), 0.90 (9H, s), 1.33 (9H, s), 3.56 (1H, t), 3.94-4.09 (2H, m), 5.12 (2H, m), 5.67 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.28-7.39 (5H, m).

【0109】

## 工程3

2-アミノ-N- (*t*-ブチル) -3- { [ *t*-ブチル (ジメチル) シリル] オ

キシ) プロピルアミドの合成:

2- { [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -N- (t-ブチル) -3-  
 { [t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } プロピルアミド 990 mg (2.  
 42 mmol) にエタノール 5 ml 中パラジウム炭素 (10% w/v) 500 mg  
 を加え、水素ガス雰囲気中で一晩攪拌する。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題  
 化合物を得た。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去して表題化  
 合物を得た。

収量 620 mg (2.26 mmol) 93%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.24 (9H, s), 1.63 (2H, s),  
 3.30 (1H, t), 3.76 (2H, d), 7.10 (1H, br s).

[0110]

#### 工程4

N- [2- (t-ブチルアミノ) -1- ( { [t-ブチル (ジメチル) シリル]  
 オキシ } メチル) -2-オキシエチル] -4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7  
 ] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール 59.1 mg (0.364 mmol)、  
 トリエチルアミン 36.9 mg (0.364 mmol) をジクロロメタン  
 4 ml に溶解させ、2-アミノ-N- (t-ブチル) -3- { [t-ブチル (ジ  
 メチル) シリル] オキシ } プロピルアミド 100 mg (0.364 mmol)  
 をジクロロメタン 2 ml に溶かしたものをゆっくりと加えた。2時間攪拌の後、  
 2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-  
 ピペリジニル] エチルアミン 99.6 mg (0.364 mmol) およびトリエ  
 チルアミン 36.9 mg (0.364 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解  
 させたものをゆっくりと加えた。一晩攪拌後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリ  
 カゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 9:1~7:3) で精製し  
 て表題化合物を得た。

収量 113 mg (0.197 mmol) 収率 54%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.11 (6H, d), 0.90 (9H, s), 1.24 (9H, s), 2.10-2.20 (2H,  
 m), 2.25-2.40 (2H, m), 3.30-3.12 (2H, m), 3.46 (1H, t), 3.50-3.61 (2H,

m), 3.97 (1H, dd), 4.10-4.18 (1H, m), 5.57 (1H, d), 6.60 (1H, s), 6.91 (2H, s), 7.13-7.36 (8H, m).

【0111】

#### 工程5

N-[2-(t-ブチルアミノ)-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

N-[2-(t-ブチルアミノ)-1-( {[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミド113mg (0.197mmol)をテトラヒドロフラン3mlに溶解し、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液を0.22ml加えて30分間攪拌する。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 9:1~3:2)で精製して表題化合物を得た。

収量 66.9mg (0.146mmol) 収率 74%

MS (ESI, m/z) 460(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.35 (9H, s), 2.13-2.26 (2H, m), 2.28-2.42 (2H, m), 3.01-3.15 (2H, m), 3.50-3.64 (3H, m), 4.03-4.26 (2H, m), 5.64 (1H, d), 6.77 (1H, br s), 6.94 (2H, s), 7.16-7.40 (8H, m).

【0112】

#### 実施例50

N-[3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成

#### 工程1

3-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-メトキシ-4-オキソブタン酸の合成:

4-(ベンジルオキシ)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソブタン酸2.0g (6.18mmol)をメタノール6mlとトルエン12

mlの混合溶媒に溶解し、2Mトリメチルシリルジアゾメタン/ヘキサン溶液3.7mlを加えて3時間攪拌した。2Mトリメチルシリルジアゾメタン/ヘキサン溶液0.5mlをさらに加えて1時間攪拌し、減圧下溶媒を留去した。エタノール20mlに溶解してパラジウム炭素(10%w/v)2.0gを加え、水素ガス雰囲気中で19時間攪拌する。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 1.50g (6.07mmol) 収率 98%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.38 (9H, s), 2.49-2.70 (2H, m), 3.62 (3H, s), 4.32 (1H, m), 7.23 (1H, d).

【0113】

## 工程2

2-[ (t-ブトキシカルボニル) アミノ ] -4-[ 4-(5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル ] -4-オキソブタン酸メチルの合成:

4-(5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジン1.10g (4.04mmol)、3-[ (t-ブトキシカルボニル) アミノ ] -4-メトキシ-4-オキソブタン酸1.00g (4.04mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩930mg (4.85mmol)、4-ジメチルアミノピリジン48.9mg (0.40mmol) をジクロロメタン10mlに溶解した。トリエチルアミン532mg (5.25mmol) を加えて一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 89:11) で精製して表題化合物を得た。

収量 1.17g (2.32mmol) 収率 58%

MS (ESI, m/z) 503 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.43 (9H, d), 2.10-2.38 (4H, m), 2.73 (1H, m), 2.90-3.18 (3H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.73 (3H, d), 3.83-3.95 (1H, m), 4.49-4.5

8 (1H, m), 5.77 (1H, t), 6.91 (2H, s), 7.16-7.36 (8H, m).

【0114】

### 工程3

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジジル]-2-[(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-4-オキソブタン酸メチルの合成:

2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸メチル600mg (1.19mmol)を酢酸エチル5mlに溶解し、4規定塩酸/酢酸エチル溶液0.5mlを加えて0℃で3時間攪拌した。さらに室温で一晩攪拌し、減圧下溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン10mlに溶解し、トリエチルアミン602mg (5.95mmol)、ピバリン酸クロライド158mg (1.31mmol)を加えて10分間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加えて酢酸エチルで3回抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 89:11~65:35)で精製し表題化合物を得た。

収量 468mg (0.962mmol) 収率 81%

MS (ESI, m/z) 487 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (9H, d), 2.10-2.38 (4H, m), 2.60-2.81 (1H, m), 2.85-3.20 (3H, m), 3.42-3.57 (1H, m), 3.74 (3H, d), 3.80-3.98 (1H, m), 4.85 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.11-7.38 (8H, m).

【0115】

### 工程4

N-[3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-[(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-4-オキソブタン酸メチル106mg (0.218mmol)をテトラヒドロフラン3ml

1に溶解し、水素化ホウ素リチウム5.7mg (0.261mmol)を0℃で加える。1時間30分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 72.3mg (0.158mmol) 収率 72%

MS (ESI,  $m/z$ ) 459 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, d), 2.11-2.35 (4H, m), 2.58-2.71 (2H, m), 2.88-3.21 (2H, m), 3.56-3.79 (3H, m), 3.85-4.15 (3H, m), 6.95-7.00 (3H, m), 7.11-7.33 (8H, m).

【0116】

#### 実施例51

シクロヘキシル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成

#### 工程1

{[(シクロヘキシロキシ)カルボニル]アミノ}酢酸の合成:

イソシアナート酢酸エチル620mg (4.80mmol)をジクロロメタン5mlに溶解し、シクロヘキサノール0.56ml (5.28mmol)のジクロロメタン溶液10mlを氷冷下に加え、室温で15分攪拌した。減圧下濃縮し、1N水酸化リチウム水溶液5.8mlを加え、メタノール:水 2:1の混合溶媒中、室温で2時間攪拌した。減圧下濃縮し、水を加えて酢酸エチルで洗浄した水層に、0.1規定塩酸水溶液を、pH2~3になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、表題化合物を得た。

収量 86.1mg (0.428mmol) 収率 8.9%

MS (ESI,  $m/z$ ) 200 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.22-1.56 (6H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 4.65 (1H, br s), 5.15 (1H, br s).

【0117】

#### 工程2

シクロヘキシル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

{[(シクロヘキシロキシ)カルボニル]アミノ}酢酸86.1mg(0.428mmol)と4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)ピペリジン176mg(0.642mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩98.5mg(0.514mmol)をジクロロメタン10mlに懸濁し、トリエチルアミン0.086ml(0.617mmol)を加え室温で3時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 95:5~1:4)で精製し、表題化合物を得た。

収量 82.9mg(0.182mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 457 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.32-1.42 (4H, m), 1.45-1.57 (3H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.15-2.34 (4H, m), 2.99-3.08 (2H, m), 3.41-3.47 (1H, m), 3.88-3.99 (2H, m), 4.58-4.67 (1H, m), 5.62 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.24 (1H, m), 7.28-7.29 (1H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

【0118】

## 実施例52

1-メチルシクロペンチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成

### 工程1

({[(1-メチルシクロペンチル)オキシ]カルボニル}アミノ)酢酸の合成:

イソシアナート酢酸エチル500mg(3.87mmol)をジクロロメタン5mlに溶解し、4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液0.05mlを加えた。1-メチルシクロペンタノール465mg(4.64mmol)を加え、3時間



30分間攪拌した。メタノール10mlと1規定水酸化ナトリウム水溶液12mlを加え、15分間攪拌する。減圧下有機溶媒を留去後、ジクロロメタンで2回抽出し、水層を1規定塩酸水溶液で中和後ジクロロメタンで3回抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。生成物はこれ以上の精製を加えず、次の反応に用いた。

収量 43.0mg (0.214mmol) 収率 5.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 不純物が混在しているため、主なピークのみ示す。1.56 (3H, s), 5.22 (1H, d).

【0119】

## 工程2

1-メチルシクロペンチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン70.2mg (0.257mmol)、( {[ (1-メチルシクロペンチル) オキシ] カルボニル } アミノ) 酢酸43.0mg (0.214mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩49.3mg (0.257mmol)、4-ジメチルアミノピリジン3.6mg (0.03mmol) をジクロロメタン1mlに溶解した。トリエチルアミン26.0mg (0.257mmol) を加えて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 9:1~3:2) で精製して表題化合物を得た。

収量 56.7mg (0.124mmol) 収率 58%

MS (ESI, m/z) 457 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.48-1.76 (9H, m), 2.00-2.36 (6H, m), 3.02 (2H, m), 3.37-3.50 (1H, m), 3.80-4.05 (3H, m), 5.53 (1H, s), 6.92 (2H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.22-7.37 (6H, m).

【0120】

## 実施例53

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d]

】 【7】 アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成

#### 工程1

{ [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ) カルボニル] アミノ} 酢酸エチルの合成:

インシアナート酢酸エチル0.600ml (4.80mmol) をジクロロメタンに溶解し、4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液0.06mlを加え室温で5分攪拌した。反応液にテトラヒドロ-4H-4-ピラノール0.503ml (5.28mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 9:1~1:4) で精製し、表題化合物を得た。

収量 584mg (2.53mmol) 収率 53%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.29 (3H, t), 1.61-1.73 (2H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 3.49-3.56 (2H, m), 3.87-3.96 (4H, m), 4.22 (2H, q), 4.81-4.90 (1H, m), 5.13-5.20 (1H, br s).

【O121】

#### 工程2

{ [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ) カルボニル] アミノ} 酢酸の合成:

{ [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ) カルボニル] アミノ} 酢酸エチル287mg (1.24mmol)、1N水酸化リチウム水溶液1.49mlより、実施例43工程2の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 269mg (1.32mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 202 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.40-1.52 (2H, m), 1.77-1.83 (2H, m), 3.28-3.43 (4H, m), 3.73-3.80 (2H, m), 4.63 (1H, sept), 6.31 (1H, br s).

【O122】

#### 工程3

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d

〕〔7〕アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル〕-2-オキソエチルカルバメートの合成:

{ [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル]アミノ}酢酸、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)ピペリジン563mg (2.06mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩563mg (1.65mmol)をジクロロメタン10mlに懸濁し、トリエチルアミン0.23ml (1.65mmol)を加え室温で一晩攪拌した。反応液にジメチルホルムアミド20mlを加え、50℃で3時間攪拌した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩263mg (1.37mmol)、4-ジメチルアミノピリジン50mg (0.41mmol)、トリエチルアミン0.19ml (1.37mmol)を加え、50℃で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1~1:2)で精製し、表題化合物を得た。

収量 32.1mg (0.0700mmol) 収率 5.1%

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.62-1.72 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.15-2.33 (4H, m), 2.99-3.08 (2H, m), 3.42-3.56 (3H, m), 3.86-4.13 (5H, m), 4.81-4.86 (1H, m), 5.70 (1H, br. t), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

〔0123〕

#### 実施例54

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-4-オキソソブタン酸メチルの合成:

実施例50工程3の化合物。

#### 実施例55

2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a

， d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -4-オキソブタン酸メチルの合成：

実施例50工程2の化合物。

【0124】

実施例56

2-[(*t*-ブトキシカルボニル) アミノ] -4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -4-オキソブタン酸の合成：

実施例55の化合物150mg (0.298mmol) を、メタノール：テトラヒドロフラン 1：1の混合溶媒2mlに溶解し、室温で1N水酸化リチウム水溶液0.36mlを加えた。3.5時間攪拌後、溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に、1N塩酸を加えてpH4にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 150mg (0.307mmol) 収率 定量的

MS (ESI,  $m/z$ ) 172 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, d), 2.16-2.44 (4H, m), 2.58-2.71 (1H, m), 2.93-3.24 (3H, m), 3.52-3.58 (1H, m), 3.91-4.04 (1H, m), 4.46-4.54 (1H, m), 5.78 (1H, br d), 6.92 (2H, d), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.30-7.37 (4H, m).

【0125】

実施例57

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-[(2,2-ジメチルプロパノイル) アミノ] -4-オキソブタン酸の合成：

実施例54の化合物より実施例56と同様にして得た。

収量 133mg (0.281mmol) 収率 定量的

MS (ESI,  $m/z$ ) 471 ( $M-H$ )<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (9H, d), 2.21-2.34 (3H, m), 2.42-2.61 (2H, m), 2.98

-3.30 (3H, m), 3.54-3.63 (1H, m), 3.97-4.13 (1H, m), 4.59-4.67 (1H, m), 6.92 (2H, d), 7.07 (1H, br d), 7.13-7.19 (2H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

【0126】

#### 実施例 58

(S)-N-[3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

(S)-4-(ベンジルオキシ)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソブタン酸より実施例50と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, d), 2.11-2.37 (4H, m), 2.57-2.82 (2H, m), 2.89-3.22 (2H, m), 3.58-3.80 (3H, m), 3.87-4.13 (3H, m), 6.92 (2H, s), 6.89-6.99 (1H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

【0127】

#### 実施例 59

(R)-N-[3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

(R)-4-(ベンジルオキシ)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソブタン酸より実施例50と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, d), 2.12-2.37 (4H, m), 2.59-2.82 (2H, m), 2.91-3.22 (2H, m), 3.57-3.82 (3H, m), 3.86-4.13 (3H, m), 6.92 (2H, s), 6.89-6.97 (1H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.22-7.37 (6H, m).

#### 実施例 60

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

実施例50工程2の化合物より実施例50工程4と同様にして得た。

収量 56.3 mg (0.119 mmol) 収率 55%

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, d), 2.16-2.35 (4H, m), 2.62-2.80 (2H, m), 2.93-3.02 (1H, m), 3.07-3.16 (1H, m), 3.58-3.75 (4H, m), 3.88-3.98 (2H, m), 5.49 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

【0128】

#### 実施例61

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジニル]-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

##### 工程1

5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-オールとの合成:

水素化ホウ素ナトリウム200 mg (5.29 mmol) に、室温で水4 ml、1 N水酸化ナトリウム水溶液0.45 ml、ジベンゾスベレノン1.50 g (7.27 mmol) のメタノール懸濁液20 mlを加え、一晚撹拌した。析出した結晶を濾取し、水で洗浄した後、酢酸エチルに溶解した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 1.48 g (7.11 mmol) 収率 98%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.41 (1H, d), 5.43 (1H, d), 7.11 (2H, s), 7.25-7.31 (2H, m), 7.36-7.44 (4H, m), 7.66 (2H, d).

##### 工程2

t-ブチル 4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジンカルボキシレートの合成:

上記工程1で得られる化合物750 mg (3.60 mmol) をベンゼン8 mlに溶解し、ピリジン0.02 mlを加え、氷冷下で塩化チオニル3.5 ml (48.2 mmol) を加えた。0℃で1時間、室温で2時間撹拌し、減圧下で溶媒を留去した。残渣にテトラヒドロフラン10 mlを加え、氷冷下でトリエチルアミン2.5 ml (18 mmol)、t-ブチル ピペラジンカルボキシレート

805 mg (4.32 mmol) を加え、徐々に室温に戻し一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し、ジクロロメタンを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：ジクロロメタン 9：1）で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.25 g (3.31 mmol) 収率 92%

MS (ESI,  $m/z$ ) 377 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.39 (9H, s), 1.92 (4H, br t), 3.13 (4H, br t), 4.26 (1H, s), 6.96 (2H, s), 7.27-7.39 (8H, m).

【0129】

### 工程 3

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジニル]-3-オキソプロピルカルバメート

上記工程2で得られる化合物300 mg (0.797 mmol) を1, 4-ジオキサン5 ml に溶解し、氷冷下で4 N塩酸/1, 4-ジオキサン1 ml を加え、室温で7.5時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、1 N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に3-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸175 mg (0.925 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩191 mg (0.925 mmol) を加え、ジクロロメタン15 ml に溶解した。続いてトリエチルアミン0.13 ml (0.925 mmol)、ジメチルアミノピリジン10 mg (0.08 mmol) を加え、室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 19：1～1：4）で精製し、表題化合物を得た。

収量 181 mg (0.404 mmol) 収率 52%

MS (ESI,  $m/z$ ) 448 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.41 (9H, s), 1.95 (4H, br t), 2.38 (2H, br t), 3.13 (2H

, br t), 3.30-3.38 (4H, m), 4.27 (1H, s), 5.26 (1H, br s), 6.96 (2H, s), 7.28-7.40 (8H, m).

【0130】

## 実施例62

(S)-N-{2-アミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

### 工程1

t-ブチル (S)-2-[4-[(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-{[(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-2-オキソエチルカルバメートの合成:

(S)-3-アミノ-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸 0.3水和物 1.70 g (8.09 mmol) をジクロロメタン 40 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 2.74 ml (19.6 mmol)、ピバリン酸クロライド 1.20 ml (9.71 mmol) を加え、室温に戻しながら4時間攪拌した。氷冷下塩化アンモニウム水溶液を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え、0.1 N塩酸で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 2.03 g (10.6 mmol) を加え、ジクロロメタン 70 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 1.48 ml (10.6 mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 2.00 g (7.33 mmol)、ジメチルアミノピリジン 86 mg (0.7 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 9:1~1:3)で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.40 g (2.57 mmol) 収率 32%

MS (ESI, m/z) 544 (M+H)<sup>+</sup>



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.17 (9H, d), 1.42 (9H, d), 2.15-2.46 (4H, m), 2.90-3.25 (3H, m), 3.52-4.00 (3H, m), 4.68-4.78 (1H, m), 5.72 (1H, br t), 6.38 (1H, br d), 6.91 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

【0131】

## 工程2

(S)-N-{2-アミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

上記工程1で得られる化合物1.40g (2.57mmol)を酢酸エチル12mlに溶解し、氷冷下4N塩酸/酢酸エチル10mlを加えた。徐々に室温に戻し3.5時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 1.08g (2.26mmol) 収率 88%

MS (ESI, m/z) 444 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.14 (9H, d), 2.04-2.46 (4H, m), 2.81-3.02 (1H, m), 3.20-3.43 (2H, m), 3.58-3.89 (3H, m), 4.41 (1H, br s), 6.88 (2H, d), 7.07-7.16 (2H, m), 7.22-7.34 (6H, m), 7.70 (1H, br s), 8.42 (2H, br s).

【0132】

## 実施例63

(R)-N-{2-アミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

実施例62の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 444 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.14 (9H, d), 1.82-2.50 (4H, m), 2.80-3.04 (1H, m), 3.16-3.94 (5H, m), 4.41 (1H, br s), 6.88 (2H, d), 7.05-7.17 (2H, m), 7.21-7.36 (6H, m), 7.72 (1H, br s), 8.40 (2H, br s).

【0133】

## 実施例64

N-[3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

#### 工程1

2-[ (t-ブトキシカルボニル) アミノ ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジニル]-4-オキソブタン酸メチルエステルの合成:

実施例61工程2で得られる化合物442mg (1.17mmol) を1, 4-ジオキサン10mlに溶解し、氷冷下で4N塩酸/1, 4-ジオキサン1.5mlを加え、室温で一晩攪拌した。氷冷下4N塩酸/1, 4-ジオキサン0.1mlを加え、室温で3時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に3-[ (t-ブトキシカルボニル) アミノ ]-4-メトキシ-4-ブタン酸347mg (1.40mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩314mg (1.64mmol)を加えてジクロロメタン10mlに溶解し、トリエチルアミン0.20ml (1.64mmol)、ジメチルアミノピリジン17mg (0.12mmol)を加えて室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 100:1~65:35)で精製し、表題化合物を得た。

収量 524mg (1.04mmol) 収率 89%

MS (ESI, m/z) 506 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, s), 1.93-1.98 (4H, m), 2.64 (1H, dd), 3.00 (1H, dd), 3.12 (2H, br t), 3.28 (2H, br t), 3.71 (3H, s), 4.27 (1H, s), 4.50 (1H, dt), 5.73 (1H, d), 6.95 (2H, s), 7.27-7.40 (8H, m).

【0134】

#### 工程2

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペ

ラジニル] - 2 - [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] - 4-オキソブタン酸 メチルエステルの合成:

上記工程1で得られる化合物522mg (1.32mmol) より実施例50工程3と同様にし得た。

収量 406mg (0.829mmol) 収率 63%

MS (ESI, m/z) 490 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (9H, s), 1.92-1.99 (4H, m), 2.62 (1H, dd), 3.02 (1H, dd), 3.13 (2H, br t), 3.28 (2H, br t), 3.71 (3H, s), 4.27 (1H, s), 4.80 (1H, dt), 6.95 (2H, s), 6.99 (1H, br d), 7.28-7.40 (8H, m).

### 工程3

N - [3 - [4 - (5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル) - 1-ピペラジニル] - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3-オキソプロピル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

上記工程2で得られる化合物405mg (0.827mmol) より実施例50工程4と同様にして得たのち塩酸塩とした。

収量 307mg (0.665mmol) 収率 81%

MS (ESI, m/z) 462 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.16 (9H, s), 1.93-2.00 (4H, m), 2.61 (2H, qd), 3.23-3.40 (4H, m), 3.58-3.74 (2H, m), 3.93-4.03 (2H, m), 4.27 (1H, s), 6.88 (1H, dd), 6.95 (2H, s), 7.28-7.40 (8H, m). (free体)

【0135】

### 実施例65

(R) - N - {2 - [4 - (5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン) - 1-ピペリジニル] - 2-オキソエチル} - 2-ピロリジンカルボキサミド塩酸塩の合成:

### 工程1

t-ブチル 2 - [(2 - [4 - (5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン) - 1-ピペリジニル] - 2-オキソエチル) アミノ) カルボニル] - 1-ピロリジンカルボキシレート

実施例2の化合物700mg (1.91mmol)、(R)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-ピロリジンカルボン酸493mg (2.29mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩512mg (2.67mmol)をジクロロメタン20mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン0.77ml (5.59mmol)、ジメチルアミノピリジン24mg (0.2mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル9:1~1:4)で精製し、表題化合物を得た。

収量 856mg (1.62mmol) 収率 85%

MS (ESI,  $m/z$ ) 528 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, br s), 1.57-1.92 (3H, m), 2.04-2.33 (6H, m), 2.97-3.09 (2H, m), 3.14-3.54 (3H, m), 3.89-4.36 (4H, m), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.24-7.29 (3H, m), 7.32-7.37 (3H, m).

【0136】

## 工程2

(R)-N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2-ピロリジンカルボキサミド塩酸塩の合成:

上記工程1で得られる化合物854mg (1.62mmol)を1,4-ジオキサン20mlに溶解し、氷冷下4N塩酸/1,4-ジオキサン2mlを加え、室温で2.5時間攪拌した。氷冷し4N塩酸/1,4-ジオキサン5mlを加え、更に室温で2時間攪拌し、氷冷下4N塩酸/1,4-ジオキサン2.5mlを加えた。室温で1時間攪拌した後、更に4N塩酸/1,4-ジオキサン7.5mlを加え、室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、表題化合物を得た。

収量 747mg (1.61mmol) 収率 99%

MS (ESI,  $m/z$ ) 428 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.05 (4H, m), 2.18-2.27 (4H, m), 2.48 (1H, m), 3.04 (2H,

m), 3.30-3.52 (3H, m), 3.81-3.95 (2H, m), 4.29 (1H, brd), 4.72 (1H, brd), 6.91 (2H, d), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.34 (4H, m), 8.60 (1H, d).

【 0 1 3 7 】

#### 実施例 6 6

(S) - N - { 2 - [ 4 - ( 5 H - ジベンゾ [ a , d ] [ 7 ] アヌレン - 5 - イリデン ) - 1 - ピペリジニル ] - 2 - オキソエチル } - 2 - ピロリジンカルボキサミド塩酸塩の合成 :

(S) - 1 - ( t - ブトキシカルボニル ) - 2 - ピロリジンカルボン酸を用いて実施例 6 5 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 428 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.78-2.32 (8H, m), 2.33-2.51 (1H, m), 2.88-3.15 (2H, m), 3.28-3.55 (3H, m), 3.78-3.98 (2H, m), 4.36 (1H, dt), 4.70 (1H, brd), 6.91 (2H, d), 7.13-7.19 (2H, m), 7.22-7.37 (6H, m), 8.76 (1H, d).

#### 実施例 6 7

(S) - t - ブチル 3 - [ 4 - ( 5 H - ジベンゾ [ a , d ] [ 7 ] アヌレン - 5 - イリデン ) - 1 - ピペリジニル ] - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 - オキソプロピルカルバメートの合成 :

(S) - 4 - ( ベンジルオキシ ) - 2 - [ ( t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] - 4 - オキソブタン酸より実施例 6 0 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, d), 2.15-2.38 (4H, m), 2.60-2.83 (2H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.06-3.18 (1H, m), 3.53-3.82 (4H, m), 3.83-4.02 (2H, m), 5.50 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

【 0 1 3 8 】

#### 実施例 6 8

(R) - t - ブチル 3 - [ 4 - ( 5 H - ジベンゾ [ a , d ] [ 7 ] アヌレン - 5 - イリデン ) - 1 - ピペリジニル ] - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 - オキソプロピルカルバメートの合成 :

(R)-4-(ベンジルオキシ)-2-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]  
]-4-オキソブタン酸より実施例60と同様にして得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 475 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, d), 2.14-2.35 (4H, m), 2.62-2.80 (2H, m), 2.93-3.01 (1H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.58-3.79 (4H, m), 3.86-3.99 (2H, m), 5.50 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

【0139】

#### 実施例69

(R)-N-[3-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

(R)-2-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸メチル 745 mg (1.48 mmol) を、エタノール 70 ml に溶解し、パラジウム炭素 (10% w/v) 1.49 g を加え、水素ガス雰囲気下、4.4 気圧室温で、3.5 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下濃縮して得られる残渣より実施例50工程3-4と同様にして得た。

収量 567 mg (1.23 mmol) 収率 83%

MS (ESI,  $m/z$ ) 461 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (9H, d), 2.29-2.50 (4H, m), 2.65-2.90 (4H, m), 3.03-3.42 (4H, m), 3.68-3.80 (3H, m), 3.72-4.15 (3H, m), 6.95-6.99 (1H, m), 7.01-7.05 (2H, m), 7.08-7.19 (6H, m).

#### 実施例70

(S)-N-[3-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

実施例69と同様にして得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 461 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (9H, d), 2.28-2.51 (4H, m), 2.63-2.90 (4H, m), 3.02-3.44 (4H, m), 3.64-3.83 (3H, m), 3.95-4.17 (3H, m), 6.94-7.07 (3H, m), 7.08-7.20 (6H, m).

【0140】

#### 実施例 71

(S) - N - [4 - [4 - (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) - 1-ピペリジニル] - 1 - (ヒドロキシメチル) - 4-オキソブチル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

##### 工程1

(S) - 4 - [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] - 5-メトキシ-5-オキソペンタン酸の合成:

(S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - オキソペンタン酸より実施例50工程1と同様にして得た。

収量 7.44 g (28.5 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 430 (M-H)<sup>-</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, s), 1.90-2.01 (1H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.38-2.55 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.33-4.40 (1H, m), 5.16 (1H, br d).

##### 工程2

(S) - 2 - [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - [4 - (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) - 1-ピペリジニル] - 5-オキソペンタン酸 メチルエステルの合成:

上記工程1で得られる化合物5.20 g (17.5 mmol) より実施例50工程2と同様にして得た。

収量 8.35 g (16.2 mmol) 収率 93%

MS (ESI, m/z) 517 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, s), 1.92-2.04 (1H, m), 2.11-2.43 (7H, m), 2.96-3.11 (2H, m), 3.51 (1H, dt), 3.72 (3H, d), 3.89-3.98 (1H, m), 4.27 (1H, br s), 5.29 (1H, br d), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.30-7.35 (4H, m).

【0141】

## 工程3

(S)-5-[4-(5H-ジベンソ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-[(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-5-オキソペンタン酸 メチルエステルの合成:

上記工程2で得られる化合物850mg (1.65mmol)より実施例50工程3と同様にして得た。

収量 840mg (1.68mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 501 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, d), 2.07-2.49 (8H, m), 2.96-3.12 (2H, m), 3.46-3.55 (1H, m), 3.71 (3H, d), 3.88-3.98 (1H, m), 4.38-4.46 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.06 (1H, br t), 7.16-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.36 (4H, m).

## 工程4

(S)-N-[4-[4-(5H-ジベンソ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

上記工程3で得られる化合物840mg (1.68mmol)をテトラヒドロフラン15mlに溶解し、アルゴン雰囲気下0℃で2M水素化ホウ素リチウム/テトラヒドロフラン溶液0.83mlを加え、室温で3時間攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、10分攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン:メタノール 100:1~20:1）で精製し、表題化合物を得た。

収量 717mg (1.52mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 473 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.16 (9H, d), 1.87-1.96 (2H, m), 2.13-2.50 (6H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 3.50-3.57 (3H, m), 3.76-3.92 (2H, m), 3.97 (1H, dt), 6.83



-6.89 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.16-7.18 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.32-7.36 (4H, m).

【0142】

#### 実施例72

(R)-N-[4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

(R)-5-(ベンジルオキシ)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-オキソペンタン酸より実施例71と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 473 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.16 (9H, d), 1.88-1.96 (2H, m), 2.14-2.50 (6H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 3.50-3.57 (3H, m), 3.81 (2H, br s), 3.96 (1H, dt), 6.84-6.90 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.31-7.36 (4H, m).

【0143】

#### 実施例73

(R)-エチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

#### 工程1

(R)-4-[4[(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-[(エトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソブタン酸 メチルエステルの合成:

(R)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸メチル

2.13 mg (4.23 mmol) を 30 ml 酢酸エチルに溶解し、氷冷下 4 N 塩酸/酢酸エチル 30 ml を 10 分間で加え、室温で 6 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン 43 ml に溶解し、氷冷下でジエチルピロカ

ーボネート0.94 ml (6.36 mmol)、トリエチルアミン1.19 ml (8.54 mmol)を加えた。室温で2時間攪拌し、氷冷下塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 3：1～1：1）で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.83 g (3.85 mmol) 収率 91%

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (3H, dt), 2.13-2.34 (4H, m), 2.75 (1H, td), 2.91-3.17 (3H, m), 3.45-3.54 (1H, m), 3.74 (3H, d), 3.89 (1H, dt), 4.06-4.13 (2H, m), 4.56-4.62 (1H, m), 5.92 (1H, br t), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.36 (4H, m).

【0144】

#### 工程2

(R)-エチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

上記工程1で得られる化合物1.82 g (3.84 mmol)より実施例71工程4と同様にして得た。

収量 1.54 g (3.46 mmol) 収率 90%

MS (ESI, m/z) 447 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.19-1.28 (3H, m), 2.14-2.30 (4H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.07-3.16 (1H, m), 3.45 (1H, br s), 3.58-3.64 (1H, m), 3.69-3.79 (2H, m), 3.90-3.98 (2H, m), 4.04-4.13 (2H, m), 5.64 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.37 (6H, m).

【0145】

#### 実施例74

(S)-t-ブチル 4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソプロピルカルバメートの合成:

実施例 71 工程 2 で得られる化合物 89 0 mg (1.72 mmol) より実施例 71 工程 4 と同様にして得た。

収量 776 mg (1.59 mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, d), 1.73-1.86 (1H, m), 1.92-2.00 (1H, m), 2.13-2.47 (6H, m), 2.93-3.13 (2H, m), 3.29 (1H, br s), 3.51-3.56 (4H, m), 3.89-4.00 (1H, m), 5.09 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

#### 実施例 75

(R)-tert-ブチル 4-[(5H-ジベンゾ[a,d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチルカルバメートの合成:

実施例 74 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, d), 1.73-1.89 (1H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.14-2.48 (6H, m), 2.93-3.13 (2H, m), 3.27 (1H, br s), 3.49-3.59 (4H, m), 3.89-4.01 (1H, m), 5.09 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.36 (4H, m).

[0146]

#### 実施例 76

tert-ブチル (1R)-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-3-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]プロピルカルバメートの合成:

##### 工程 1

メチル (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソ-4-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]ブタノエートの合成:

ジクロロメタン 20 ml 中の (S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-メトキシ-4-オキソブタン酸 1.290 g (5.22 mmol) に

氷浴下で1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩1.00g (5.22mmol)、トリエチルアミン0.73ml (5.24mmol)、4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)ピペリジン1.351g (4.84mmol)を加え、室温で1晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後ジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 7:3~1:1)で精製して表題化合物を得た。

収量 1.645g (3.23mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 509 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, d), 2.48-3.24 (8H, m), 3.58-4.20 (5H, m), 4.52-4.66 (1H, m), 5.80 (1H, t), 7.17-7.32 (6H, m), 7.51 (2H, d).

【0147】

## 工程2

tert-ブチル (1R)-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-3-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]プロピルカルバメートの合成:

上記工程1で得られる化合物714mg (1.40mmol)より実施例71工程4と同様にして得た。

収量 554mg (1.15mmol) 収率 82%

MS (ESI, m/z) 481 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, d), 2.49-3.22 (8H, m), 3.48-3.98 (5H, m), 4.15-4.26 (1H, m), 5.52 (1H, m), 7.17-7.31 (6H, m), 7.51 (2H, d).

【0148】

## 実施例77

N-{(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-3-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]プロピル}-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

## 工程1

メチル (2R)-2-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-4-オ

キソ-4-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]  
]ブタノエートの合成:

実施例76工程1で得られる化合物821mg (1.61mmol)より実施例50工程3と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 493 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (9H, d), 2.46-3.26 (8H, m), 3.58-4.20 (5H, m), 4.81-4.96 (1H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.17-7.32 (6H, m), 7.51 (2H, d).

工程2

N-{(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-3-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]プロピル}-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

上記工程1で得られる化合物全量より実施例71工程4と同様にして得た。

収量 574mg (1.24mmol) 収率 77% (2工程)

MS (ESI, m/z) 465 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (9H, d), 2.47-3.25 (8H, m), 3.62-4.27 (6H, m), 6.91-7.02 (1H, m), 7.17-7.31 (6H, m), 7.51 (2H, d).

【0149】

実施例78

(S)-N-[4-[4-(10,11)-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン]-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

実施例71の化合物1.91g (4.04mmol)を、エタノール100mLに溶解し、パラジウム炭素(10%w/v)2.5gを加え、水素ガス雰囲気下、5気圧室温で、3.5時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 60:1~20:1)で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.77g (3.73mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, d), 1.90-1.99 (2H, m), 2.27-2.48 (6H, m), 2.78

-2.90 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.53-3.64 (3H, m),  
3.74-3.88 (2H, m), 4.06 (1H, dt), 6.89 (1H, dd), 7.02-7.04 (2H, m), 7.09  
-7.17 (6H, m).

【0150】

#### 実施例 79

N-[ (1S) -2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキシエチル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

#### 工程 1

ピバロイル-L-セリンの合成:

L-セリン 5.25 g (50.0 mmol) を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液に溶解した。氷浴下で 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 50 ml とジエチルエーテル 12 ml に溶解したピバリン酸クロライド 5 ml (40.6 mmol) を 25 分間で同時に滴下した。2.5 時間攪拌後 1 規定塩酸 70 ml を加え酸性にし酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し表題化合物を得た。

収量 3.95 g (20.9 mmol) 収率 52%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 1.12 (9H, s), 3.61-3.75 (2H, m), 4.19-4.26 (1H, m).

【0151】

#### 工程 2

N-[ (1S) -2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキシエチル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

ジクロロメタン 20 ml 中の 4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン) ピペリジン 1.231 g (4.50 mmol) に氷浴下で 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 880 mg (4.59 mmol)、トリエチルアミン 0.63 ml (4.52 mmol)、ピバロイル-L-セリン 860 mg (4.55 mmol) を加え、室温で 1 晩攪拌した。1 規定塩酸を加えた後ジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナト

リウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 7：3～1：2）で精製して表題化合物を得た。

収量 1.032 g (2.32 mmol) 収率 52%

MS (ESI, m/z) 445 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (9H, d), 2.14-2.44 (4H, m), 2.90-3.27 (2H, m), 3.61-4.06 (5H, m), 4.80-4.89 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.01-7.38 (8H, m).

【0152】

#### 実施例80

N-[(1R)-2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

D-セリンよりより実施例79と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 445 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (9H, d), 2.16-2.44 (4H, m), 2.90-3.26 (2H, m), 3.62-4.06 (5H, m), 4.79-4.89 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.01-7.38 (8H, m).

【0153】

#### 実施例81

N-{(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-4-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]ブチル}-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

#### 工程1

メチル (2S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-オキソ-5-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]ペンタノエート

実施例71工程1で得られる化合物511 mg (1.96 mmol)、4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)ピペリジン470 mg (1.68 mmol)より実施例50工程2と同様にして得た。

収量 742 mg (1.42 mmol) 収率 85%

MS (ESI, m/z) 523 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.44 (9H, d), 1.91-2.79 (8H, m), 2.88-3.18 (2H, m), 3.62-3.74 (1H, m), 3.75 (3H, d), 4.12-4.38 (2H, m), 5.26-5.37 (1H, m), 7.17-7.53 (8H, m).

【0154】

## 工程2

メチル (2S) - 2 - [ (2, 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ] - 5 - オキソ - 5 - [4 - (9H - チオキサンテン - 9 - イリデン) - 1 - ピペリジニル]

ペンタノエートの合成:

上記工程1で得られる化合物736 mg (1.41 mmol) より実施例50工程3と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.20 (9H, d), 2.04-2.80 (8H, m), 2.88-3.18 (2H, m), 3.60-3.78 (4H, m), 4.11-4.26 (1H, m), 4.41-4.52 (1H, m), 7.04 (1H, t), 7.17-7.33 (6H, m), 7.51 (2H, d).

## 工程3

N - { (1S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 4 - オキソ - 4 - [4 - (9H - チオキサンテン - 9 - イリデン) - 1 - ピペリジニル] ブチル} - 2, 2 - ジメチルプロパンアミドの合成:

上記工程1で得られる化合物全量より実施例71工程4と同様にして得た。

収量 564 mg (1.18 mmol) 収率 84% (2工程)

MS (ESI, m/z) 479 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.18 (9H, d), 1.86-2.02 (2H, m), 2.28-2.82 (6H, m), 2.92-3.18 (2H, m), 3.48-3.88 (5H, m), 4.14-4.26 (1H, m), 6.79-6.92 (1H, m), 7.17-7.31 (6H, m), 7.51 (2H, d).

【0155】

## 実施例82

(S) - tert - ブチル 1 - { [4 - (5H - ジベンゾ [a, d] [7] フナレン - 5 - イリデン) - 1 - ピペリジニル] カルボニル} - 3 - ヒドロキシプロピルカルバメートの合成:

## 工程1



(S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸ベンジルの合成

(S)-4-(ベンジルオキシ)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソブタン酸498mg (1.54mmol)に塩化メチレン10ml、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩306mg (1.60mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン421mg (1.54mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール212mg (1.57mmol)、トリエチルアミン0.23ml (1.65mmol)を加え室温で1晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え塩化メチレンで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 7:3)で精製し表題化合物を得た。

収量 839mg (1.45mmol) 収率 94%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.50 (9H, d), 2.08-2.38 (4H, m), 2.54-3.28 (4H, m), 3.62-4.04 (2H, m), 4.92-5.03 (1H, m), 5.10 (2H, d), 7.13-7.39 (8H, m)

【0156】

## 工程2

(S)-tert-ブチル 1-{[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-ヒドロキシプロピルカルバメートの合成

(S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸ベンジル797mg (1.38mmol)をテトラヒドロフラン15mlに溶解し、アルゴン雰囲気下0℃で2M水素化ホウ素リチウム/テトラヒドロフラン溶液1.45mlを加え、室温で1晩攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1~1:1)で精製し、表題化合物を得た。

収量 180mg (1.45mmol) 収率 28%

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, d), 1.20-1.99 (2H, m), 2.94-3.22 (2H, m), 3.54-4.03 (4H, m), 4.67-4.78 (1H, m), 5.77 (1H, d), 6.92 (2H, d), 7.18-7.38 (8H, m)

【0157】

### 実施例83

(S)-N-[4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチル]アセトアミドの合成:

#### 工程1

(S)-2-アミノ-5-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-5-オキソ-1-ペンタノール塩酸塩の合成

(S)-t-ブチル 4-[(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチルカルバメートを酢酸エチル5mlに溶解し氷浴下4N塩酸-酢酸エチル10mlを加え6.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 607mg (1.43mmol) 収率 100%

【0158】

#### 工程2

(S)-N-[4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチル]アセトアミドの合成

(S)-2-アミノ-5-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-5-オキソ-1-ペンタノール塩酸塩 151mg (0.36mmol)に1N水酸化ナトリウム水溶液2ml、ジエチルエーテル3ml、酢酸エチル2mlを加えた。激しく撹拌しながら塩化アセチル0.04ml (0.56mmol)を滴下し2時間室温で撹拌した。水を加え

酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール 200：1～50：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 114 mg (0.27 mmol) 収率 75%

MS (ESI, m/z) 431 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.70-1.97 (2H, m), 1.96 (3H, s), 2.12-2.31 (4H, m), 2.34-2.43 (2H, m), 2.95-3.13 (2H, m), 3.48-3.59 (3H, m), 3.74-4.01 (3H, m), 6.67 (1H, t), 6.92 (2H, d), 7.15-7.37 (8H, m)

【0159】

#### 実施例84

(S)-N-[4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチル]-2-メチルプロパンアミドの合成:

塩化イソブチリルを使用し実施例83の工程2)と同様にして得た。

収量 108 mg (0.23 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.07-1.20 (6H, m), 1.93 (2H, qua), 2.12-2.48 (7H, m), 2.94-3.13 (2H, m), 3.48-3.62 (3H, m), 3.76-4.02 (2H, m), 6.65-6.76 (1H, m), 6.92 (2H, m), 7.14-7.38 (8H, m)

【0160】

#### 実施例85

(S)-N-[4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチル]シクロヘキサンカルボキサミドの合成:

塩化シクロヘキサノイルを使用し実施例83の工程2)と同様にして得た。

収量 87 mg (0.17 mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 499 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.12-1.51 (6H, m), 1.58-2.48 (13H, m), 2.95-3.12 (2H, m), 3.46-3.60 (3H, m), 3.75-4.02 (3H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 6.92 (2H, m)

m), 7.14-7.38 (8H, m)

【0161】

# 実施例86

(S)-N-[4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7] アヌレン-5-イ  
リデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチル  
]ベンズアミドの合成:

塩化ベンゾイルを使用し実施例83の工程2)と同様にして得た。

収量 95mg (0.19mmol) 収率 75%

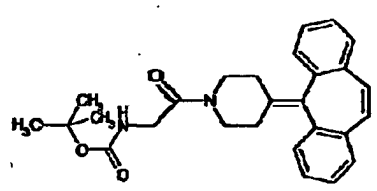
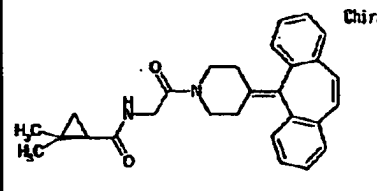
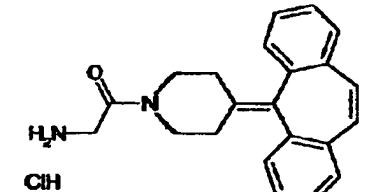
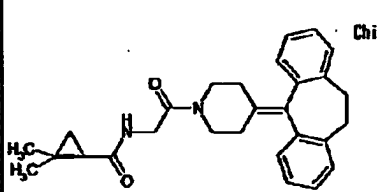
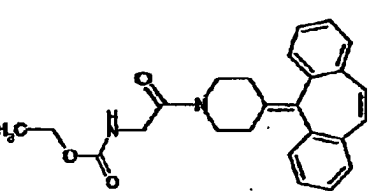
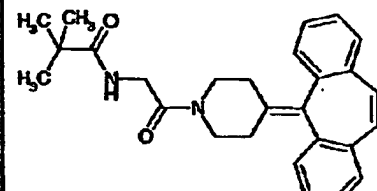
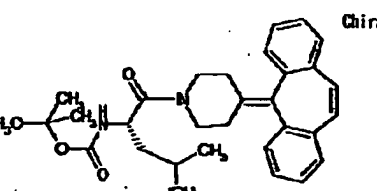
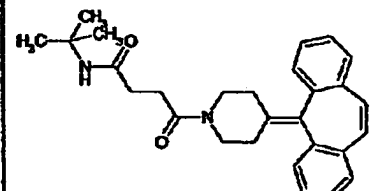
MS (ESI, m/z) 493 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.94-2.32 (6H, m), 2.35-2.58 (2H, m), 2.90-3.11 (2H,  
m), 3.47-3.59 (1H, m), 3.88-4.13 (2H, m), 6.90 (2H, d), 7.06-7.67 (12H,  
m), 7.78-7.89 (2H, m)

実施例1~86で得た化合物の構造式を表1~11に示す

【0162】

【表1】

実施例	構造式	実施例	構造式
1		5	
2		6	
3		8	
4		9	

【0163】

【表2】

実施例	構造式	実施例	構造式
10		14	
11		15	
12		16	
13		17	

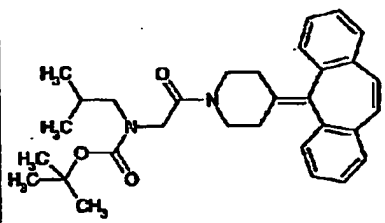
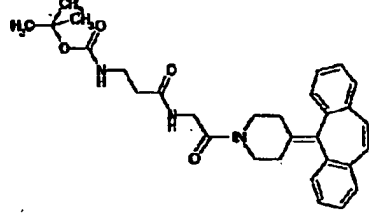
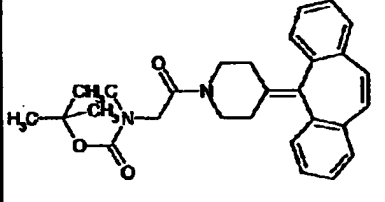
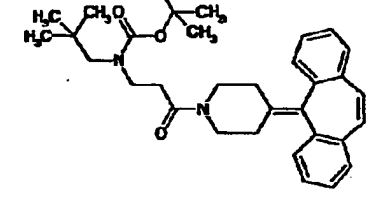
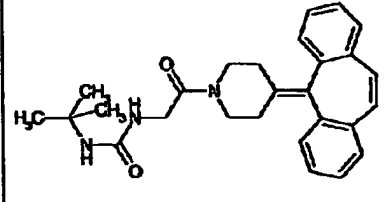
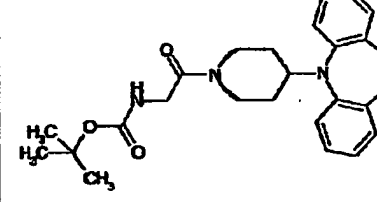
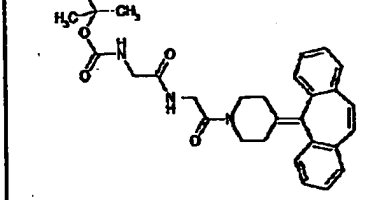
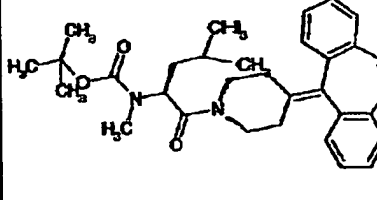
【0164】

【表3】

実施例	構造式	実施例	構造式
18		22	
19		23	
20		24	
21		25	

【0165】

【表4】

実施例	構造式	実施例	構造式
26		30	
27		31	
28		32	
29		33	



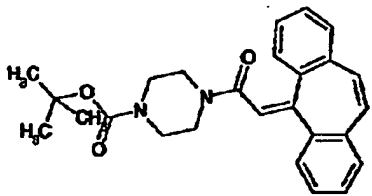
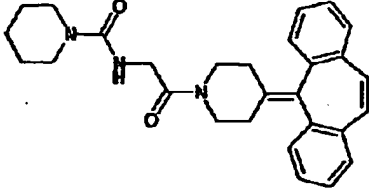
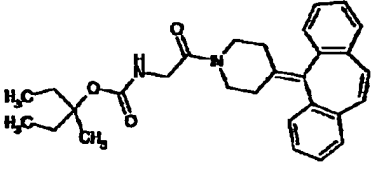
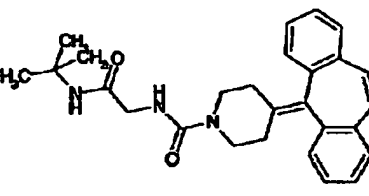
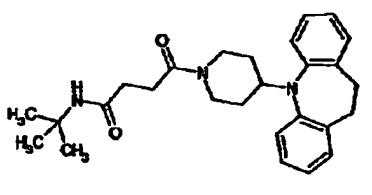
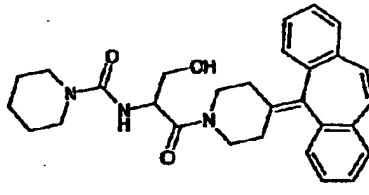
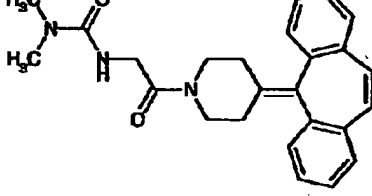
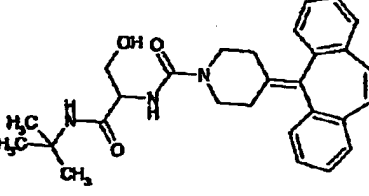
【0166】

【表5】

実施例	構造式	実施例	構造式
34		38	
35		39	
36		40	
37		41	

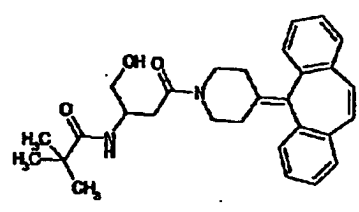
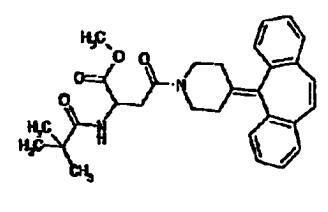
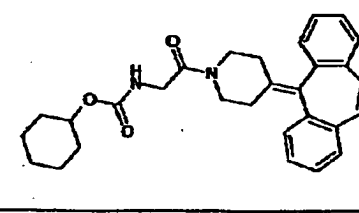
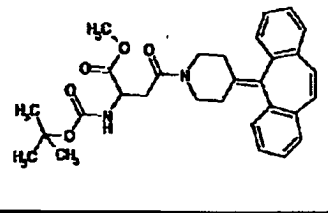
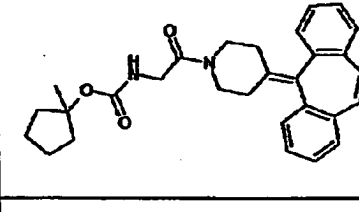
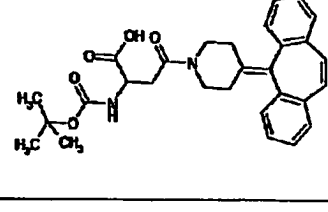
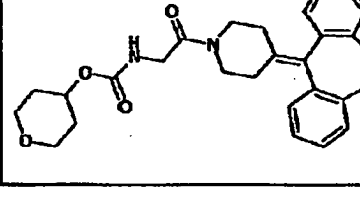
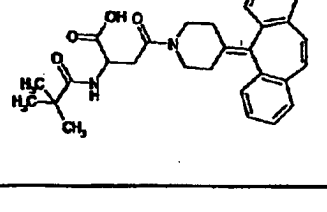
【0167】

【表6】

実施例	構造式	実施例	構造式
42		46	
43		47	
44		48	
45		49	

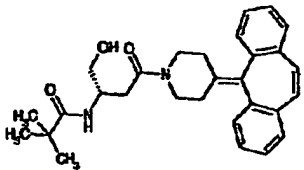
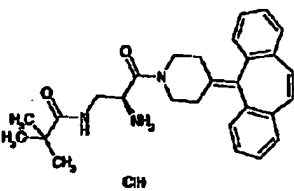
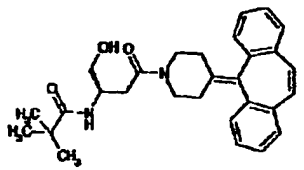
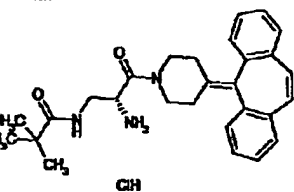
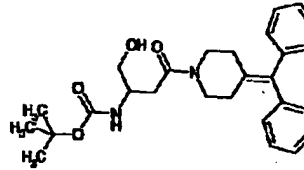
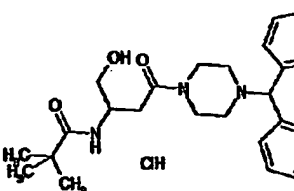
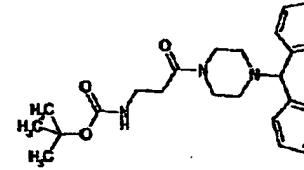
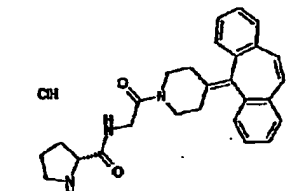
【0168】

【表7】

実施例	構造式	実施例	構造式
50		54	
51		55	
52		56	
53		57	

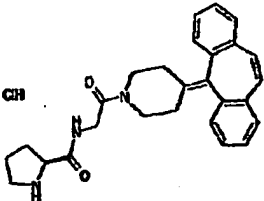
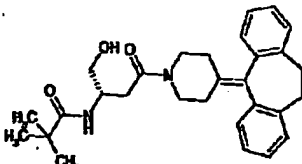
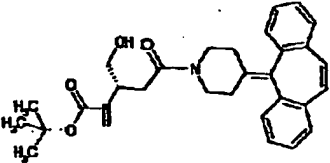
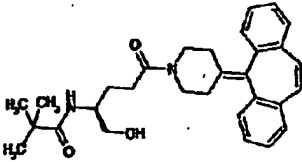
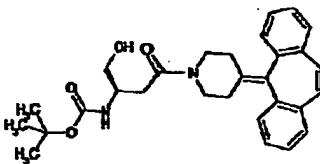
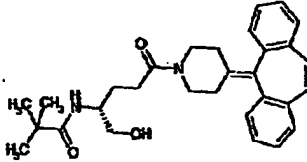
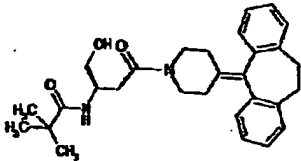
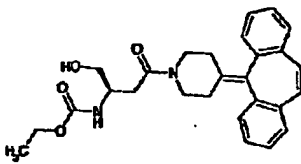
【0169】

【表8】

実施例	構造式	実施例	構造式
58	 (S)	62	 (S)
59	 (R)	63	 (R)
60	 (S)	64	 (R)
61	 (S)	65	 (R)

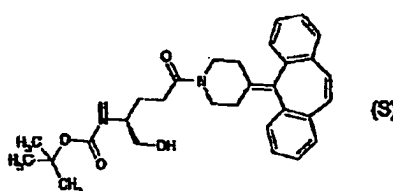
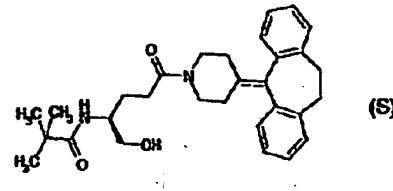
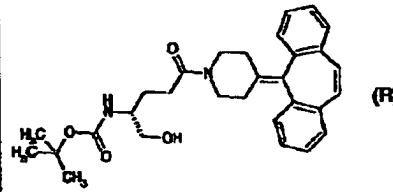
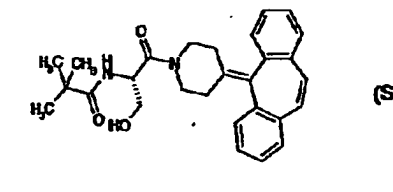
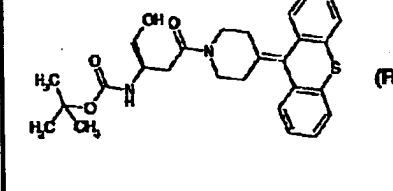
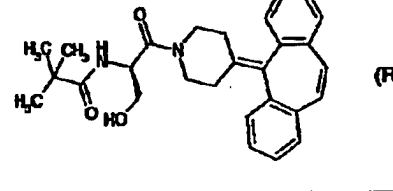
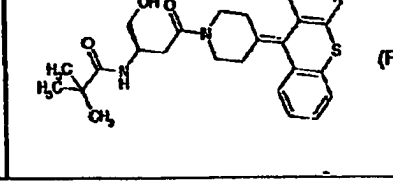
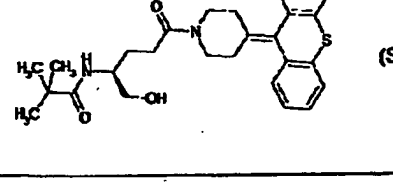
[0170]

【表9】

実施例	構造式	実施例	構造式		
66		(S)	70		(S)
67		(S)	71		(S)
68		(R)	72		(R)
69		(R)	73		(R)

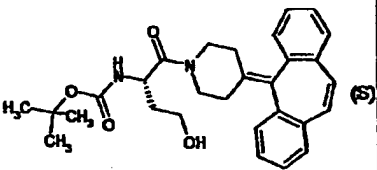
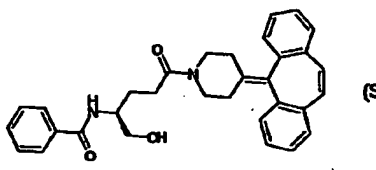
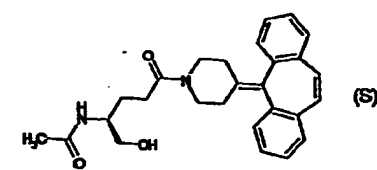
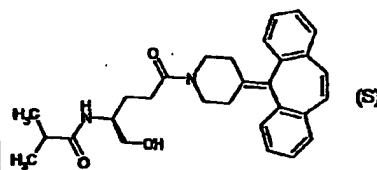
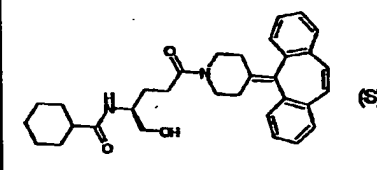
【0171】

【表10】

実施例	構造式	実施例	構造式
74	 (S)	78	 (S)
75	 (R)	79	 (S)
76	 (R)	80	 (R)
77	 (R)	81	 (S)

【0172】

【表11】

実施例	構造式	実施例	構造式
82		86	
83			
84			
85			

【0173】

(試験例1) N型カルシウムチャンネル阻害活性(蛍光色素法)

ヒト神経芽腫細胞IMR-32はATCC(American Type Culture Collection)から入手した。培地はフェノールレッド不含、アールズ塩 (earle's salts supplyment) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO)に2mM L-グルタミン (GIBCO)、1mM ビルビン酸ナトリウムpH6.5 (GIBCO)、antibiotic/antimicotic混合液 (GIBCO)、10%牛胎児血清 (Cell Culture Tecnologies) を用いた。ポリ-L-リジン (SIGMA製) 処理、コラーゲン (COLLAGEN VITROGEN100: コラーゲン社製) 処理、を施したガラス底面の直径35mmディッシュ (イワキガラ

ス製)に3mlの $1 \times 10^5$ 個/mlのIMR-32細胞を播いた。1日培養後、終濃度1mMジブチルcAMP (dibutyl cAMP)、 $2.5 \mu\text{M}$  5-ブプロモデオキシウリジン (buromodeoxyuridine) (SIGMA製)を添加し、さらに10から14日培養した細胞を活性測定に用いた。

上記のように調製したIMR-32細胞の培地を1mlの $2.5 \mu\text{M}$  fura-2/AM (同仁化学製)を含むフェノールレッド不含、アールス塩 (earle's salts supplyment) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO)に置換し、 $37^\circ\text{C}$ で30分間インキュベートした。次に培地をレコーディングメディウム ( $20\text{mM}$  HEPES-KOH、 $115\text{mM}$  NaCl、 $5.4\text{mM}$  KCl、 $0.8\text{mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $1.8\text{mM}$   $\text{CaCl}_2$ 、 $13.8\text{mM}$  D-グルコース)に置換した。N型カルシウムチャンネル阻害活性は、蛍光顕微鏡 (ニコン製)と画像解析装置ARGUS50 (浜松ホトニクス製)を用い測定解析した。すなわち $1 \mu\text{M}$ のニフェジピンを含有するレコーディングメディウム ( $20\text{mM}$  HEPES-KOH、 $115\text{mM}$  NaCl、 $5.4\text{mM}$  KCl、 $0.8\text{mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $1.8\text{mM}$   $\text{CaCl}_2$ 、 $13.8\text{mM}$  D-グルコース)をYチューブ法にて測定細胞に2分間環流投与し、その後 $60\text{mM}$ 塩化カリウム含有刺激用薬剤をYチューブ法にて急速投与した。この時の細胞内カルシウム濃度変化をN型カルシウムチャンネル活性とした。次に同じ細胞に対し試験化合物を $0.1$ 、 $1$ 、 $10 \mu\text{M}$ を含んだ $60\text{mM}$ 塩化カリウム含有刺激用薬剤を順次、Yチューブ法にて急速投与し、この時の細胞内カルシウム濃度変化を測定した。 $10 \mu\text{M}$ での阻害率 (%) からN型カルシウムチャンネル阻害活性を算出した。

【0174】

#### (試験例2) L型カルシウムチャンネル阻害活性

ラット摘出胸部大動脈標本のKCl 拘縮に対する弛緩反応を利用した下記に示す方法により、本発明の新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体のL型カルシウムチャンネルに対する阻害活性を測定した。

##### 1) ラット摘出胸部大動脈標本の作成法

Wistar系ラットから摘出した胸部大動脈条片を用いた。血管をリング状になるように約3mm 幅で切断し、血管内皮細胞を機械的に除去した。標本を $\text{O}_2$  (95%)及び $\text{CO}_2$  (5%)の混合ガスを通気したTyrode液 ( $158.3 \text{ mM}$  NaCl,  $4.0 \text{ mM}$  KCl,  $1.0 \text{ mM}$   $\text{MgCl}_2$ ,  $0.42 \text{ mM}$   $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $10 \text{ mM}$   $\text{NaHCO}_3$ ,  $2 \text{ mM}$   $\text{CaCl}_2$ ,  $5\text{mM}$  Glucose) 中の



ストレインゲージに懸垂し、2gの静止張力を負荷した。血管の張力はトランスデューサーを用い、張力用アンプ (EF-601G; 日本光電) により増幅してマルチペンレコーダー (理化電機工業) に記録した。実験は37℃の条件下で実施した。

【0175】

## 2) KCl拘縮に対する弛緩反応の測定

張力が安定した後に、標本槽内の栄養液をHigh  $K^+$  Tyrode液 (112.3 mM NaCl, 50 mM KCl, 1.05 mM  $MgCl_2$ , 0.42 mM  $NaH_2PO_4$ , 10 mM  $NaHCO_3$ , 2 mM  $CaCl_2$ , 5 mM glucose) に置換して収縮反応を得た。30分後、標本槽内をnormal Tyrode液に置換した。再び、標本槽内をHigh  $K^+$  Tyrode液に置換して収縮反応を観察し、最大収縮反応を得た後に試験化合物を90分間隔で $10^{-9}$ 、 $10^{-8}$ 、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}M$  になるように累積的に添加した。最大収縮反応に対する試験化合物の抑制率をL型カルシウムチャンネルに対する阻害活性の指標とした。

表12に蛍光色素法によるN型カルシウムチャンネル阻害活性 ( $10\mu M$ での阻害率: %) とL型カルシウムチャンネル阻害活性 (pIC50値) の測定結果を示す。pIC50とは、試験化合物の阻害活性を示すもので、50%阻害するのに必要な薬物濃度の負の対数である。

【0176】

【表12】 表12

実施例	N型カルシウムチャネル拮抗作用 10 $\mu$ M阻害率 (%)	L型カルシウムチャネル拮抗作用 pIC <sub>50</sub>
実施例1	67	6.0
実施例9	83	6.3
実施例11	77	6.4
実施例16	75	5.9
実施例24	78	6.0
実施例41	76	5.9
実施例68	82	6.4
実施例71	74	5.9
実施例72	81	6.1
実施例73	75	5.7
実施例76	85	6.1
実施例78	84	5.6

【0177】

(試験例3) ホルマリンテストにおける鎮痛作用

## &lt;方法&gt;

雄性9週齢のスプラグー・ドローラット (Sprague-Dawley: SD rat) を一群7匹とし、試験群を4群 [対照群 (0.5 % tragacanth溶液投与群) 並びに実施例11の化合物 (化合物A) 0.3、3および30 mg/kg投与群] として実験に用いた。化合物Aは0.5 % tragacanth溶液に懸濁して用いた。

ラットに0.5 % tragacanth溶液もしくは化合物Aの各用量を5 ml/kgの容量で経口投与した。その3時間後にハロタンにてラットを鎮静化させ、その左下肢の足背部に2.5 % ホルマリン溶液 (100  $\mu$ l) を皮下注入した。直ちに麻酔から覚醒

させ、60分間行動を観察した。ホルマリン注入5分後までは1分毎に1分間、10分後以降60分目までは5分毎に1分間、ホルマリンを注入された下肢の引き込み動作、すなわちフリンチング行動の発現回数を測定した。ホルマリン刺激による疼痛反応は、文献 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 263: 136-146, 1992) に報告されているとおり、二相性に発現した。ホルマリン注入の10から60分後 (第2相) において計測されたフリンチング回数の合計値を各ラットの疼痛性行動の指標とした。

【0178】

#### <結果>

各実験群における計測値を平均値±標準誤差としてグラフ化したものを図1に示す。対照群の平均フリンチング回数を基準とした場合、化合物A 0.3、3および30 mg/kg投与群のフリンチング抑制率は、それぞれ10、42および37 % であり、顕著な疼痛抑制効果が確認された。

【0179】

(試験例4) 神経因性疼痛モデルにおける鎮痛作用

#### <方法>

神経因性疼痛モデルの一種である坐骨神経部分結紮モデル (セルツァーモデル、Pain, 43: 205-218, 1990) を用い、機械的アロディニアに対する化合物Aの改善作用を評価した。機械的アロディニアの検出に際しては、フォン・フライ (von Frey) フィラメントにて右下肢足底部を刺激し、Chaplan らの方法 (J. Neurosci. Methods, 53: 55-63, 1994) に準拠して機械的刺激に対する反応閾値 (50 % threshold) を測定した。但し、それぞれのフィラメントでの足底部の刺激は、1秒当たり約2回の頻度で8回繰り返した。

手術前の反応閾値を測定した雄性8週齢のスプラグー・ドーリーラット (Sprague-Dawley: SD rat) の右坐骨神経を、Seltzerらの方法 (Pain, 43: 205-218, 1990) に準拠して手術用縫合糸にて約半周結紮し、部分的に傷害した。神経傷害6日後に右下肢の反応閾値を測定し、手術前に比較して閾値が著明に低下、即ち機械的アロディニアの発症した個体をアロディニア改善作用の評価のために抽出した。これらの評価用に抽出された個体に関し、神経傷害7および9日後に投与前の

反応閾値を測定し、この値を基準にして供試動物を2群[対照群(0.5 % tragacanth溶液投与群)および化合物A 3 mg/kg投与群]に群分けした。ラットに0.5 % tragacanth溶液もしくは化合物Aを5 ml/kgの容量で経口投与し、投与1時間後に各個体について反応閾値を測定した。

【0180】

## &lt;結果&gt;

結果を図2に示す。いずれの群においても坐骨神経の傷害により、投与前の下肢の反応閾値は術前に比較して顕著に低下し、機械的アロディニアの発症が確認された。

対照群(N=11)においては、投与後の反応閾値にほとんど変化は認められなかった一方で、化合物A 3 mg/kg投与群(N=13)では反応閾値は上昇し、神経因性疼痛における機械的アロディニアに対する顕著な治療効果が認められた。

【0181】

(試験例5) ホルマリンテストにおける鎮痛作用

## &lt;方法&gt;

雄性9週齢のスプラグー・ドーリーラット(Sprague-Dawley: SD rat)を一群6匹とし、試験群を5群[対照群(polyethylene glycol 400投与群)並びに実施例71の化合物(化合物B) 3、30、100および300 mg/kg投与群]として実験に用いた。化合物Bはpolyethylene glycol 400(PEG)に溶解して用いた。

ラットにPEGもしくは化合物Bの各用量を3 ml/kgの容量で経口投与した。その他の実験操作は、前出の試験例3に準拠して実施した。

【0182】

## &lt;結果&gt;

各実験群における計測値を平均値±標準誤差としてグラフ化したものを図3に示す。対照群の平均フリンチング回数を基準とした場合、化合物B 3、30、100および300 mg/kg投与群のフリンチング抑制率は、それぞれ11、33、53および59 %であり、顕著な疼痛抑制効果が確認された。

【0183】

(試験例6) 神経因性疼痛モデルにおける鎮痛作用

# <方法>

神経因性疼痛モデルの一種である坐骨神経部分結紮モデル（セルツァーモデル、Pain, 43: 205-218, 1990）を用い、機械的アロディニアに対する化合物Bの改善作用を評価した。機械的アロディニアの検出、右坐骨神経の傷害方法および実験スケジュールは前出の試験例4に準拠して実施した。神経傷害6日後に右下肢の反応閾値を測定し、手術前に比較して閾値が著明に低下、即ち機械的アロディニアの発症した個体をアロディニア改善作用の評価のために抽出した。これらの評価用に抽出された個体に関し、神経傷害7および9日後に投与前の反応閾値を測定し、この値を基準にして供試動物を2群[化合物Bの3および100 mg/kg投与群]に群分けした。3および100 mg/kg投与群の個体に、PEGに溶解した化合物Bをそれぞれ3 ml/kgの容量で経口投与し、投与1時間後に各個体について反応閾値を測定した。

【0184】

# <結果>

結果を図4に示す。いずれの群においても坐骨神経の傷害により、投与前の下肢の反応閾値は術前に比較して顕著に低下し、機械的アロディニアの発症が確認された。

3 mg/kg投与群（N=9）においては、投与後の反応閾値にほとんど変化は認められなかった一方で、100 mg/kg投与群（N=7）では反応閾値は明確に上昇し、神経因性疼痛における機械的アロディニアに対する顕著な治療効果が認められた。

【0185】

上記の結果から明らかなように新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体は優れたN型選択的カルシウムチャンネル阻害活性を有しており、且つ、疼痛動物モデルにおいて顕著な治療効果を示すことが確認された。従って、本発明の誘導体は、疼痛治療薬をはじめ、N型カルシウムチャンネルが関与する各種疾患の治療薬として有用である。

【0186】

# 【発明の効果】

本発明の新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体は選択

的にN型カルシウムチャンネル阻害活性を示し、疼痛動物モデルにおいて治療効果を示した。従って本発明の新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体は、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛みの改善、脊髄損傷や糖尿病に伴う疼痛の改善、脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害の改善、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患（*progress neurodegenerative disease*）の諸症状改善、頭部損傷による神経障害の改善、気管支喘息、不安定狭心症及び過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状の治療方法を提供するものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、ホルマリンテストにおいて、化合物Aの鎮痛作用を示す図である。

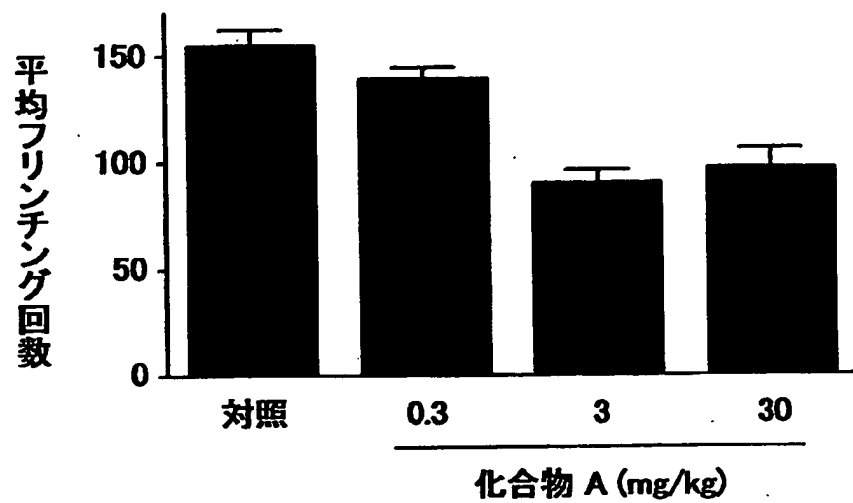
【図2】 図2は、坐骨神経部分結紮モデルにおいて、化合物Aの鎮痛作用を示す図である。

【図3】 図3は、ホルマリンテストにおいて、化合物Bの鎮痛作用を示す図である。

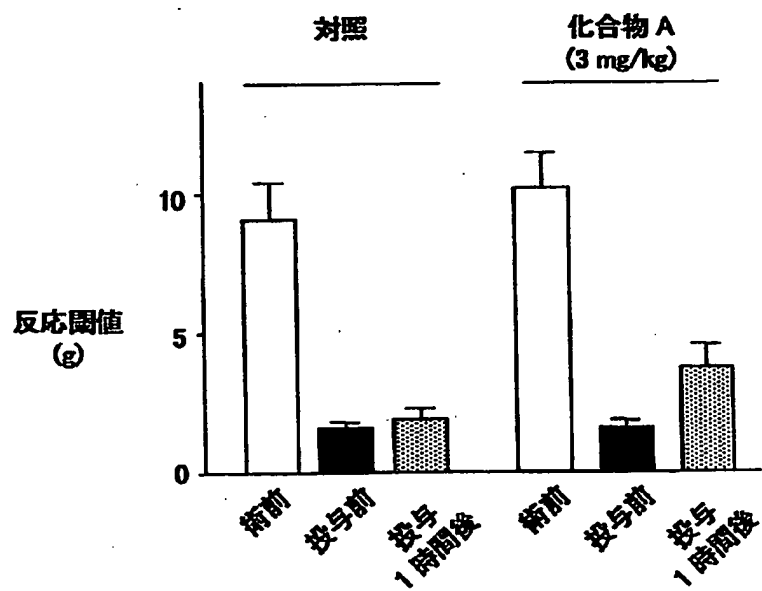
【図4】 図4は、坐骨神経部分結紮モデルにおいて、化合物Bの鎮痛作用を示す図である。

【書類名】 図面

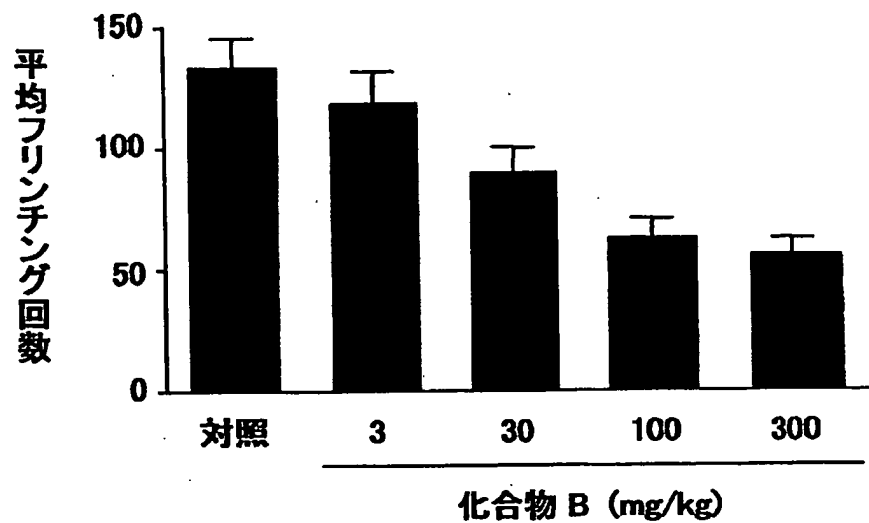
【図1】



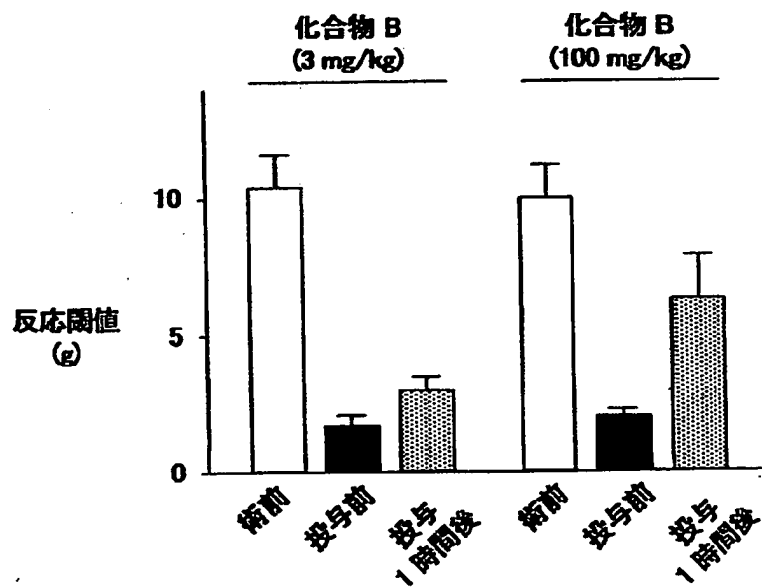
【図2】



【図3】



【図4】



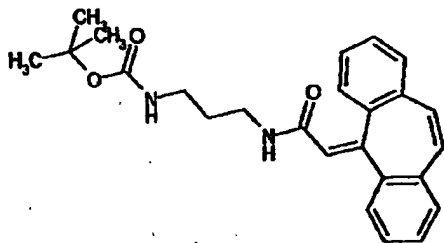
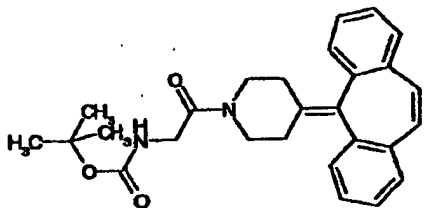


【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 N型カルシウムチャンネルに選択的に拮抗作用を有する新規化合物を提供すること。

【解決手段】 下記式で示されるジアリールアルケン誘導体、その類縁体及びそれらの医薬的に許容しうる塩は、N型カルシウムチャンネル拮抗活性を有し、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤の有効成分として有用である。



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000066]

1. 変更年月日 1991年 7月 2日

[変更理由] 住所変更

住 所 東京都中央区京橋1丁目15番1号

氏 名 味の素株式会社